

Nota Técnica 6976

Data de criação: 28/07/2020 10:54:42

Data de conclusão: 28/07/2020 11:03:29

Paciente

Idade:

52 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Novo Hamburgo/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

5ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia Maligna de Sistema Nervoso Central

CID:

C72.9 - Neoplasia maligna do sistema nervoso central, não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Ressonância magnética de crânio e biópsia com exame anatomopatológico da lesão.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

TEMOZOLOMIDA

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia, conforme descrito:

Concomitante à radioterapia: temozolomida 150 mg/dia por 42 dias, período de duração da

radioterapia.

Adjuvante à radioterapia: temozolomida 410 mg/dia por 5 dias. Repetir a cada ciclo de 28 dias, até alcançar 6 ciclos.

Tratamento completo:

- 42 cápsulas de temozolomida 140 mg
- 120 cápsulas de temozolomida 100 mg
- 144 cápsulas de temozolomida 5 mg

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Sim

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

TEMOZOLOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Não há opções disponíveis no SUS.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

TEMOZOLOMIDA

Laboratório:

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Marca Comercial:

TEMOZOLOMIDA

Apresentação:

TEMOZOLOMIDA 5 MG CAP GEL DURA CT FR VC AMB X 5 / TEMOZOLOMIDA 100 MG CAP GEL DURA CT FR VD AMB X 5 / TEMOZOLOMIDA 140 MG CAP GEL DURA CT FR VD AMB X 5

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

4.223,70

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

TEMOZOLOMIDA

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

TEMOZOLOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A temozolomida é um medicamento antineoplásico alquilante. Trata-se de um pró-fármaco que, uma vez absorvido é convertido à sua forma ativa, que é capaz de se ligar à molécula de DNA das células, impedindo sua divisão e, portanto, retardando o crescimento da massa tumoral. É bem absorvido por via oral e sua principal indicação prevista em bula é o tratamento de tumores do sistema nervoso (6).

O primeiro grande estudo sobre temozolomida no tratamento de glioblastoma foi publicado em 2005. Trata-se de um ensaio clínico randomizado não cego, de fase III, em que pacientes com diagnóstico histológico de glioblastoma com idades entre 18 e 70 anos foram randomizados para receber tratamento inicial com temozolomida combinada à radioterapia (grupo intervenção) ou radioterapia isolada (grupo controle). Um total de 573 pacientes foram incluídos e acompanhados por 2 anos. A mediana da sobrevida global foi de 14,6 meses no grupo

intervenção contra 12,1 meses no grupo controle, demonstrando que os pacientes do grupo intervenção um aumento do tempo de vida de 2,5 meses. Nestes mesmos grupos, a sobrevida em 2 anos (proporção de pacientes que permaneceram vivos após dois anos) foi de 26,5% contra 10,4%, respectivamente, refletindo em uma razão de risco para morte, em 2 anos, de 0,63 [IC95% 0,52 - 0,75; P < 0,001], que pode ser entendida como uma redução de 37% no risco de morte e um número necessário para tratar de 7 paciente para evitar uma morte em 2 anos naqueles pacientes que receberam a temozolomida associada à radioterapia. Análise de subgrupo mostrou que pacientes com até 50 anos de idade têm razão de risco para a morte menores, em relação àqueles com mais de 50 anos (7). Em uma segunda publicação, os mesmo autores, apresentam os resultados do acompanhamento destes mesmos pacientes nos três anos seguintes, completando seguimento total de cinco anos. Os resultados mostram que a sobrevida em 5 anos foi de 9,8% para o grupo que usou temozolomida associada à radioterapia, contra 1,9% entre aqueles submetidos apenas à radioterapia (P<0,001) (8).

Em 2013, a Cochrane publicou uma revisão sistemática em que avaliou o uso da temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia versus a radioterapia isolada no tratamento de pacientes com até 60 anos de idade e com diagnóstico histológico de glioma de grau alto, tanto como tratamento inicial como de recidiva. Para o tratamento de primeira linha, característica comum ao do autor deste processo, foram incluídos três ensaios clínicos randomizados, totalizando 745 pacientes. A temozolomida com radioterapia (intervenção) associou-se ao aumento de sobrevida global, quando comparada com radioterapia isolada (controle) - razão de risco para a morte de 0,60 [IC95% 0,46-0,79; P<0,001]. A mediana de sobrevida global foi de 14 meses para o grupo intervenção, representando um aumento de 2 meses se comparada ao grupo controle. Também foram analisados dados de estudos que avaliaram o uso de temozolomida no tratamento da recidiva tumoral, ainda que não tenha sido observada melhora na sobrevida (razão de risco considerando aqueles com glioma de graus III e 4 foi de 0,90 [IC95% 0,76-1,06; P=0,2], razão de risco para o subgrupo de glioma grau IV foi de 0,87 [IC95% 0,65-1,16; P=0,8]) (9).

Uma segunda revisão sistemática, mais recente, também avaliou a eficácia da terapia inicial com temozolomida combinada à radioterapia versus radioterapia isolada em pacientes com idade variando entre 18 e 70 anos e com glioblastoma multiforme. Cinco ensaios clínicos randomizados foram incluídos. Todos os estudos individuais reportaram aumento das taxas de sobrevida em 6 e 12 meses para o grupo que recebeu temozolomida, sendo este efeito mais acentuado entre aqueles com menos de 65 anos. A análise conjunta estima razão de chances para sobrevida global, em 1 ano, em 0,47 [IC95% 0,24-0,93; P=0,03] (10).

Por fim, em recente atualização, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Tumor Cerebral no Adulto, publicadas em 13 de abril de 2020 pelo Ministério da Saúde, o tratamento com temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia foi incluído como tratamento quimioterápico de eleição aos casos de glioblastoma de grau alto (5).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

As evidências analisadas sugerem que o uso da temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia para o tratamento de gliomas de alto grau confere aumento de sobrevida global estimado de 2 meses. Pacientes submetidos à tratamento inicial e não idosos figuram entre aqueles que melhor se beneficiam do referido tratamento.

Visto que o autor cumpre com as características de melhor prognóstico e, considerando que as análises internacionais apontam na direção de que esta é uma intervenção custo-efetiva, considera-se oportuna a realização de terapia concomitante e adjuvante à radioterapia, conforme prescrita pelo médico assistente.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. Dietrich J. Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas [Internet]. UpToDate. 2020 [citado em 05 de junho e 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas>
2. Glioblastoma [Internet]. Dynamed. Dynamed; 2020 [citado em 05 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/glioblastoma>
3. Mph TBM. Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults [Internet]. UpToDate. UpToDate; 2020 [citado em 05 de julho de 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults>
4. [SCTIE/MS. Relatório de Recomendação - Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau \[Internet\]. CONITEC. Ministério da Saúde; 2014 \[citado em 05 de julho de 2020\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf\)](#)
5. [SCTIE/MS. Diretrizes Diagnóstico Terapêuticas - Tumor Cerebral no Adulto. CONITEC. Ministério da Saúde; 2019.](#)
6. [Temozolomide: Drug information \[Internet\]. Uptodate. 2020 \[citado em 05 de julho de 2020\]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information>](#)
7. [Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352\(10\):987–96.](#)
8. [Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al.](#)

[Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial \[Internet\]. Vol. 10, The Lancet Oncology. 2009. p. 459–66. \[citado em 05 de julho de 2020\] Disponível em: \[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\\(09\\)70025-7\]\(http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70025-7\)](#)

9. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. [Internet] [citado em 05 de julho de 2020] Disponível em: https://www.cochrane.org/pt/CD007415/GYNAECA_temozolomida-para-cancer-no-cerebro
10. [Feng E, Sui C, Wang T, Sun G. Temozolomide with or without Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis. Eur Neurol. 2017 Feb 14;77\(3-4\):201–10.](#)
11. Hart MG, Grant GRL, Solyom EF, Grant R. Biopsy versus resection for high-grade glioma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 6. Art. No.: CD002034. DOI: 10.1002/14651858.CD002034.pub2.
12. [Messali A, Hay JW, Villacorta R. The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States. Neuro Oncol. 2013 Nov;15\(11\):1532–42.](#)
13. [Technology appraisal guidance - Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma \[Internet\]. NICE/NHS. 27 June, 2007 \[citado em 06 de julho de 2020\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta121/>](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

O paciente, hoje com 52 anos, teve crises convulsivas aos 15 e aos 26 anos de idade, quando fez uso de fenobarbital e apresentou melhora espontânea. Em 2020, aos 51 anos, voltou a apresentar quadro de epilepsia com crises focais de afasia ao longo de 4 meses, sem apresentar melhora mesmo em uso de fenitoína associada a clobazam. Foi submetido à ressonância magnética de crânio, que mostrou lesão infiltrativa em giro frontal inferior esquerdo, sugestiva de neoplasia primária do sistema nervoso central. Em maio de 2020 foi realizada biópsia que revelou glioblastoma grau IV. Na oportunidade, não foi possível realizar ressecção tumoral. O paciente foi encaminhado à radioterapia e oncologia, que prescreveu radioterapia associada ao uso de temozolomida. Tentou acesso ao referido fármaco pela via administrativa, tendo pedido indeferido pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio grande do

Sul.

O glioblastoma, ou glioma de alto grau, trata-se de tumor com origem primária em células do sistema nervoso central, usualmente com rápido crescimento e prognóstico reservado. É o tipo mais comum de neoplasia cerebral em adultos. Sua apresentação clínica consiste no início subagudo de manifestações neurológicas, que variam de acordo com a localização da lesão no encéfalo. Embora a ressonância magnética de crânio seja sugestiva de diagnóstico, o mesmo só é confirmado após exame anatomopatológico (1).

A incidência anual, ajustada por idade, de gliomas de alto grau (graus III e IV) é de 3 por 100.000 pessoas, mostrando-se maior entre aqueles com mais de 55 anos, podendo atingir a taxa de 15 por 100.000 pessoas na faixa etária de 75 a 84 anos. A sobrevida mediana apontada pela literatura varia entre 10 a 12 meses. Entre os anos de 2002 e 2010, nos EUA e em Taiwan, a taxa de sobrevida em um ano variou entre 38% a 50% e, em cinco anos, entre 5% e 10%. A nível individual, os principais fatores prognósticos são: idade elevada, capacidade funcional, grau de ressecção cirúrgica e características genéticas da lesão (2).

O tratamento inicial de pacientes com glioblastoma é feito com a remoção cirúrgica da lesão. O objetivo é ressecar o máximo possível, o que nem sempre é possível devido a localização do tumor em áreas eloquentes do encéfalo e pela natureza infiltrativa da lesão. O seguimento do tratamento depende de diversos fatores, como idade do paciente, performance funcional e caracterização molecular da lesão ressecada, mas usualmente envolve a combinação de radioterapia e quimioterapia com temozolomida (3).