

Nota Técnica 100817

Data de conclusão: 17/10/2022 14:31:05

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 100817

CID: C71 - Neoplasia maligna do encéfalo

Diagnóstico: Neoplasia maligna do encéfalo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e biópsia

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TEMOZOLOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: temozolomida 120 mg ao dia (1 cp de 100 mg + 1 cp de 20 mg ao dia) por 42 dias inicialmente seguido de 325 mg/dia (3 cp de 100 mg + 1 cp de 20 mg + 1 cp de 5 mg) por 5 dias a cada 4 semanas pelo período de 6 ciclos.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não possui

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A temozolomida é um antineoplásico alquilante que funciona como pró-fármaco (6). Nos tecidos do corpo, é convertido em seu agente ativo, que provoca dano direto à molécula de DNA, o que induz à morte celular. É bem absorvido por via oral e sua principal indicação de bula é o tratamento de tumores do sistema nervoso.

O primeiro grande estudo sobre temozolomida no tratamento de glioblastoma foi publicado em 2005 (7). Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase III em que pacientes com diagnóstico histológico de glioblastoma com idades entre 18 e 70 anos foram randomizados para receber temozolomida combinada à quimioterapia ou quimioterapia isolada. Um total de 573 pacientes foram incluídos. A sobrevida mediana e a taxa de sobrevida em 2 anos foi de 14,6 meses e 26,5% no grupo intervenção contra 12,1 meses e 10,4% no grupo controle, respectivamente. A razão de risco para morte entre os que usaram a medicação foi de 0,63 (intervalo de confiança de 95% entre 0,52 a 0,75 e $P < 0,001$). Pelos dados do estudo, é possível calcular que seja necessário tratar 7 pacientes para que 1 esteja vivo em 2 anos. No seguimento deste mesmo ensaio, a sobrevida em 5 anos foi de 9,8% para o grupo que usou temozolomida, contra 1,9% entre aqueles submetidos apenas à radioterapia ($P < 0,001$) (8).

Ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3, multicêntrico e internacional avaliou o uso de temozolomida em pacientes recém diagnosticados com gliomas de alto grau (9). Foram incluídos pacientes com boa reserva funcional (ECOG 0-2), maiores de 18 anos de idade. Os 748 participantes foram randomizados em quatro grupos (1:1:1:1): radioterapia com ou sem temozolomida adjuvante, e radioterapia com ou sem temozolomida concomitante. Na temozolomida adjuvante, iniciou-se o tratamento 4 semanas depois do término da radioterapia, fez-se uso da dose de temozolomida de 150–200 mg/m² administrados nos dias 1 ao 5 pelo total de 12 ciclos com duração de 4 semanas cada ciclo. Na temozolomida concomitante utilizou-se temozolomida na dose de 75 mg/m², administrada diariamente, pelo total de, no máximo, 7 semanas. O desfecho primário foi sobrevida global. Após o seguimento médio de 27 meses (IC95% 25-30), 344 (46%) pacientes apresentaram progressão da doença e 221 (30%) haviam falecido. A taxa de risco para sobrevida global dos pacientes que receberam temozolomida foi de 0,65 (IC99% 0,45-0,93). O tratamento com temozolomida foi, em geral, bem tolerado. Dos 549 pacientes alocados para o tratamento com temozolomida, 8–12% apresentaram eventos adversos moderados a graves, com destaque para trombocitopenia (7–9%).

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, diagnóstico histológico de glioma de grau alto e escore de capacidade funcional de até 2 pontos, tanto como tratamento inicial como de recidiva (10). Para o tratamento de primeira linha foram incluídos três ensaios clínicos randomizados, totalizando 745 pacientes. Em pacientes sem tratamentos quimioterápicos prévios 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.

A temozolomida é comercializada, no Brasil, por diferentes farmacêuticas, para administração oral e parenteral nas concentrações de 5, 20, 100, 140, 180 e 250 mg. Em consulta à tabela CMED, em setembro de 2022, selecionou-se a alternativa de menor custo. Considerando a posologia prescrita.

Quanto a custo-efetividade da temozolomida, encontrou-se estudo que simulou cenários considerando a realidade dos EUA, e aponta para uma razão incremental de custo-efetividade para a versão genérica do fármaco de US\$ 8.875,00 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY), mostrando-se custo-efetiva naquele país (11).

O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence), do governo britânico, realizou análise de evidência e de custo da temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia, em 2007 (12). À época, o parecer foi favorável à incorporação, apresentando razão incremental de custo-efetividade abaixo de £40.000,00 por QALY, nos diferentes cenários simulados sendo, portanto, considerado um tratamento custo-efetivo naquela realidade para esse cenário.

Não foram encontrados estudos econômicos que considerem a realidade brasileira, exceto a análise presente no previamente citado relatório da Conitec sobre Temozolomida, de 2014 (4). Nessa análise a RCEI do fármaco em relação ao uso de radioterapia isolada foi de R\$ 69.374,87 por ano de vida ganho. Porém, os avaliadores consideraram que o estudo de custo-efetividade apresentado tinha alto grau de incerteza, e portanto que a RCEI obtida não era robusta para embasar a incorporação desta tecnologia no SUS.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida global

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

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 ao 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. Nessa linha, em recente atualização, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Tumor Cerebral no Adulto indicam o tratamento com temozolomida aos casos de glioma de grau alto.

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]. [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas>
 2. Glioblastoma [Internet]. [Internet]. Dynamed. 2020. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/glioblastoma>
 3. Batchelor T, Wen PY. Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. Uptodate. 2019.
 4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau. [Internet]. 2014. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf
 5. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto. [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20201218_PCDT_Tumor_Cerebral_em_Adulto_ISBN.pdf
 6. Uptodate. Temozolomide: Drug information. [Internet]. 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 MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987–96.
 8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van Den Bent MJ, Taphoorn MJ, 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. Lancet Oncol. 2009;10(5):459–66.
 9. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. The Lancet. 2017;390(10103):1645–53.
 10. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4).
 11. 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;15(11):1532–42.
 12. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance - Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma [Internet]. [Internet]. 2007. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta121/>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO6) descrevendo ser portadora de glioblastoma grau IV (CID10: C71) com diagnóstico em abril de 2022 durante investigação de quadro de convulsões. Realizou o tratamento com ressecção da lesão em junho de 2022. Nessa situação pleiteia o tratamento adjuvante com temozolomida, inicialmente em combinação com a radioterapia, e posteriormente em monoterapia por 6 ciclos (aproximadamente 6 meses).

O glioblastoma multiforme, também conhecido como astrocitoma grau IV, é um tipo de

neoplasia com origem primária em células do sistema nervoso central, usualmente com rápido crescimento e prognóstico reservado (1). A apresentação clínica consiste no início subagudo de manifestações neurológicas que variam de acordo com a localização da lesão no encéfalo. A ressonância magnética de crânio é uma exame essencial que pode sugerir o diagnóstico; a confirmação, como em qualquer neoplasia, se dá com o exame anatomopatológico.

A incidência anual ajustada para idade de gliomas de alto grau é de 3 por 100.000 pessoas e é 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 (2). A sobrevida mediana apontada na literatura oscila entre 10 a 12 meses. Entre os anos de 2002 e 2010 nos EUA e em Taiwan, por exemplo, a taxa de sobrevida em um ano variou entre 38% a 50% e em cinco anos entre 5% e 10%. Em nível individual, os principais fatores prognósticos são idade elevada, capacidade funcional, grau de ressecção cirúrgica e características genéticas da lesão.

O tratamento inicial de pacientes com glioblastoma multiforme é feito com a remoção cirúrgica da lesão (3). O objetivo é ressecar o máximo possível, o que nem sempre é possível devido à 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.