

Nota Técnica 18446

Data de conclusão: 24/09/2020 09:45:59

Paciente

Idade: 26 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caçapava do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Cachoeira do Sul

Tecnologia 18446

CID: C49.9 - Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles, não especificados

Diagnóstico: Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles, não especificados.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exames laboratoriais, exames de imagem, bem como documentos e laudos médicos.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TEMOZOLOMIDA

Via de administração: ORAL

Posologia: Temozolomida 180 mg 5 cp/ciclo. Tomar 1 cp 1x/dia, por 5 dias consecutivos. Repetir a cada 21 dias.

Planeja-se utilização do fármaco por dois ciclos e, após, reavaliar a prescrição conforme resposta ao tratamento.

Obs.: Após dois ciclos, serão realizados exames de imagem para reavaliação da resposta. Serão realizados novos ciclos caso evidenciada resposta ao tratamento realizado.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 02 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o caso em tela, o SUS disponibiliza alternativas quimioterápicas.

No entanto, cabe recordar que os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Laboratório: EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Marca Comercial: temozolomida

Apresentação: TEMOZOLOMIDA 180 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 5

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 3.096,42

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Dose Diária Recomendada: 180mg/dia (1cp)

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 antineoplásico alquilante que funciona como pró-fármaco. Nos tecidos do corpo, é convertido em seu agente ativo, que provoca dano direto à molécula de DNA, o que induz morte celular. É bem absorvido por via oral e sua principal indicação de bula é o tratamento de tumores do sistema nervoso (13).

Em 2019, foi publicada revisão sistemática de ensaios clínicos, de fase 2, acerca do tratamento de Sarcoma de Ewing refratário à quimioterapia de primeira linha (14). Justifica-se a busca por estudos de fase 2 pela inexistência de ensaios clínicos randomizados de fase 3 sobre o tópico em questão. Foram encontrados dois ensaios clínicos em que se avaliou a temozolomida (15,16). Brevemente, Palmerini e colaboradores (2018), por meio de estudo retrospectivo, sem comparador, avaliaram 51 pacientes (com a mediana de idade de 21 anos) recebendo combinação de temozolomida e irinotecano (esquema TEMIRI) (15). Após seis meses de seguimento, em 49% dos pacientes não havia ocorrido progressão da doença. A taxa de sobrevida global, em um ano de seguimento, foi de 55%. Em estudo, também sem comparador, Raciborska e colaboradores (2013) acompanharam 22 pacientes, com diagnóstico de Sarcoma de Ewing metastático refratário à quimioterapia de primeira linha, em uso da associação temozolomida, irinotecano e vincristina (16). A mediana do tempo para progressão da doença foi de 3 meses (oscilando entre 1,1 e 37,1 meses) e, após a mediana de seguimento de 10,3 meses, 22,7% dos pacientes estavam vivos. Eventos adversos de moderada a grave intensidade incluíram neutropenia (12%), trombocitopenia (4%) e diarreia (4%) (15). Concluiu-se que a maioria das alternativas terapêuticas não demonstrou qualquer atividade (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de uma paciente jovem com excelente reserva funcional acometida por apresentação atípica de doença rara com prognóstico reservado. Não há estudos comparativos para essa condição e a melhor evidência disponível sugere o benefício do uso de temozolomida em associação a outros quimioterápicos a um custo razoável. Considerando que a evidência disponível é de qualidade metodológica inferior, sugerimos avaliar a resposta ao tratamento após dois ciclos para decidir sobre sua continuidade.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

- [1. Ries LAG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program, 1975-1995. National Cancer Institute; 1999.](#)
- [2. Bleyer A, O'leary M, Barr R, Ries L. Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000. Cancer Epidemiol Older Adolesc Young Adults 15 29 Years Age SEER Incid Surviv 1975-2000. 2006;](#)
- [3. Stiller C, Bielack S, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer. 2006;42\(13\):2124–35.](#)
- [4. Applebaum MA, Worch J, Matthey KK, Goldsby R, Neuhaus J, West DC, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. Cancer. 2011;117\(13\):3027–32.](#)
- [5. McKeen E, Hanson M, Mulvihill J, Glaubiger D. Birth defects with Ewing's sarcoma. N Engl J Med. 1983;309\(24\):1522.](#)
- [6. DeLaney TF, Hornicek FJ, Mankin H. Clinical presentation, staging, and prognostic factors of the Ewing sarcoma family of tumors. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
- [7. Cotterill S, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens H, Voute P, Gadner O H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. J Clin Oncol. 2000;18\(17\):3108–14.](#)
- [8. Wilkins RM, Pritchard DJ, Omer Jr EB, Unni KK. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. Cancer. 1986;58\(11\):2551–5.](#)
- [9. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, Burgert Jr EO, Thomas P, Tefft M, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. Cancer. 1990;66\(5\):887–93.](#)
- [10. Parasuraman S, Langston J, Rao BN, Poquette CA, Jenkins JJ, Merchant T, et al. Brain metastases in pediatric Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. J Pediatr Hematol Oncol. 1999;21\(5\):370–7.](#)
- [11. Gebhardt MC, DuBois SG, Maki R, Pollock RE. Treatment of the Ewing sarcoma family of tumors. UpToDate Walth MA UpToDate. 2020;](#)
- [12. Casali P, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29\(Supplement 4\):iv51–67.](#)
- [13. Uptodate. Temozolomide: Drug information. \[Internet\]. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information>](#)
- [14. Xu J, Xie L, Sun X, Dong S, Tang X, Guo W. Management of recurrent or refractory Ewing sarcoma: A systematic review of phase II clinical trials in the last 15 years. Oncol Lett. 2019;18\(1\):348–58.](#)

[15. Palmerini E, Jones R, Setola E, Picci P, Marchesi E, Luksch R, et al. Irinotecan and temozolomide in recurrent Ewing sarcoma: an analysis in 51 adult and pediatric patients. *Acta Oncol.* 2018;57\(7\):958–64.](#)

[16. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Wyrobek E, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60\(10\):1621–5.](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela possui diagnóstico de Sarcoma de Ewing. O diagnóstico deu-se durante investigação de dor nas costas, em que se realizou exame de imagem, evidenciando foco em tecidos moles com disseminação do tumor para sistema nervoso central, coração e pulmão. Para tratamento, foi submetida à cirurgia (craniotomia para retirada de massa tumoral em nov/2019), à quimioterapia sistêmica de primeira linha com os fármacos ifosfamida + etoposide intercalando com vincristina + doxorrubicina + ciclofosfamida (de nov/2019 a maio/2020) e à radioterapia (de abril/2020 a jun/2020). Houve resposta inicial, mas progressão da doença após nove ciclos de quimioterapia. Atualmente, apresenta convulsões em decorrência do tumor cerebral, manejadas com anticonvulsivante, e dor, tratada com analgésicos.

Tumores ósseos primários são responsáveis por cerca de 6% de todos os cânceres infantis (1). Dentre os tumores ósseos, o Sarcoma de Ewing é a segunda neoplasia óssea mais comum em crianças; ainda assim, bastante rara (2,3): nos Estados Unidos, de 650 a 700 menores de 20 anos são diagnosticados com tumores ósseos a cada ano, dos quais apenas 200 são Sarcoma de Ewing. Ainda que o pico de incidência ocorra entre os 10 e 15 anos de idade, um terço dos diagnósticos acontece em pacientes com mais de 20 anos, como ocorrido com o caso em tela (7,8). O termo Sarcoma de Ewing compreende uma família de cânceres que acometem predominantemente tecido ósseo, embora possam ter origem em partes moles também (4). Sua etiologia é desconhecida e, atualmente, estuda-se a possibilidade de defeitos congênitos, bem como alterações gênicas, estarem associados ao tumor (5).

A manifestação clínica mais comum é dor e inchaço no local acometido, em geral ossos longos (6). O acometimento de tecidos moles é pouco usual e ocorre mais frequentemente em pacientes mais velhos (jovens adultos) e mulheres (4,7). No momento do diagnóstico, estima-se que entre 80 e 90% dos pacientes apresente metástases ocultas. As metástases ocorrem predominantemente em pulmão e em medula óssea (8). O envolvimento de outros locais, como o cérebro, é incomum (9,10). Dessa forma, a parte autora possui uma apresentação atípica de uma doença rara.

A presença de metástases é determinante no prognóstico: a taxa de sobrevida em 5 anos é de 70% para pacientes com doença localizada e de 30% para pacientes com doença metastática (6). A localização das metástases também possui importante impacto em sobrevida: em 5 anos, 30% dos pacientes com metástases limitadas aos pulmões sobrevivem em comparação com 10% daqueles com envolvimento ósseo ou da medula óssea. Em revisão de 13 estudos de seguimento, nos quais pacientes com Sarcoma de Ewing metastático foram tratados predominantemente com quimioterapia, a sobrevida livre de eventos e a taxa de sobrevida global em 5 anos foram 25% e 33%, respectivamente (11).

Para a doença metastática, diretrizes internacionais recomendam a utilização de quimioterapia baseada em antraciclinas como tratamento de primeira linha (11,12). Ratifica-se a inexistência

de demonstração formal de que a quimioterapia com múltiplas medicações seja superior à quimioterapia de agente único com doxorrubicina em termos de sobrevida global (12). Ainda assim, associam-se fármacos a fim de elevar a taxa de resposta - em geral, a ifosfamida. Após progressão com tratamento de primeira linha, como ocorrido no caso em tela, sugere-se utilização de ifosfamida, trabectedina, pazopanibe, eribulina, docetaxel ou dacarbazina (12). As combinações irinotecano e temozolomida ou topotecano e ciclofosfamida também são citadas como alternativas terapêuticas (11).