Nota Técnica 27622

Data de conclusão: 25/02/2021 10:59:46

Paciente

Idade: 7 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 27622

CID: C74 - Neoplasia maligna da glândula supra-renal [Glândula adrenal]

Diagnóstico: Neoplasia maligna da glândula supra-renal, não especificada.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exame anatomopatológico, laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MITOTANO

Via de administração: ORAL

Posologia: Mitotano 500 mg 120 cp mês. Tomar 1 comprimido de 6 em 6 horas, todos os dias ao longo de cinco anos.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 05 ano(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? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MITOTANO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Quimioterapia sem o uso do mitotano e tratamentos não farmacológicos (cirurgia, radioterapia).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MITOTANO

Laboratório: MOKSHA 8 BRASIL DISTRIBUIDORA E REPRESENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA.

Marca Comercial: LISODREN

Apresentação: MITOTANO 500 MG COM CT FR PLAS OPC X 100

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 997,53

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MITOTANO

Dose Diária Recomendada: 2.000mg/dia (4cp)

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: MITOTANO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O mitotano é um congênere do pesticida diclorodifeniltricloroetano (DDT) (7). Com uso em longo prazo, possui atividade adrenolítica, ou seja, possui efeito citotóxico no tecido adrenal, tanto nas supra-renais normais como nos tumores adrenocorticais. Por esse motivo, é indicado no tratamento de carcinoma inoperável do córtex da adrenal.
O uso de mitotano como adjuvante ao tratamento local, pleiteado pela parte autora, é controverso. A controvérsia deve-se à ausência de evidência de alta qualidade metodológica: o princípio ativo mitotano não foi avaliado em ensaio clínico randomizado (6,8).
Exclusivamente estudos de seguimento estão disponíveis (9). Por exemplo, Terzolo e colaboradores (2007) realizaram análise retrospectiva de dados provenientes de 177 pacientes com diagnóstico de carcinoma adrenocortical, que realizaram tratamento cirúrgico (10). Cerca de 10% dos pacientes apresentaram doença metastática, como ocorrido com o caso em tela. O mitotano foi utilizado como terapia adjuvante por 47 pacientes italianos, enquanto que os demais participantes, italianos (n=55) e alemães (n=75), foram utilizados como grupo controle. O mitotano prolongou o tempo livre de recorrências da doença com sobrevida livre de recorrência mediana de 42 meses em comparação com 10 meses no grupo controle italiano e 25 meses no grupo controle alemão. A razão de chances para recorrência foi de 2,91 (intervalo de confiança de 95% de 1,77 a 4,78; P<0,001) e de 1,97 (IC de 95% de 1,21 a 3,20; P = 0,005), respectivamente. Berruti e colaboradores (2017) seguiram acompanhando esse grupo de pacientes. Depois de nove anos de seguimento, verificou-se risco de morte aumentado no grupo controle italiano (HR 2,03, IC95% 1,17 a 3,51; P=0,011), mas não no grupo controle alemão (HR 1,60; IC95% 0,94 a 2,74; P=0,083), em comparação ao grupo tratado com mitotano como terapia adjuvante ao longo da mediana de 42 meses. Os eventos adversos associados ao uso de mitotano foram predominantemente leves. Entre eles, anorexia, fadiga, ataxia, confusão mental e diarreia.
Meta-análise avaliou os benefícios do uso de mitotano como terapia adjuvante no tratamento de carcinoma adrenocortical (9). Foram incluídos cinco estudos retrospectivos, totalizando 1.249 pacientes. O uso de mitotano foi associado a maior sobrevida global (HR 0,69, IC95% 0,55 a 0,88; P<0,05). Ratificou-se a presença de inúmeros vieses nos estudos incluídos, principalmente em decorrência da sua natureza retrospectiva.

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

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

Conclusão

Tecnologia: MITOTANO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Não há evidências de qualidade superior, como ensaios clínicos randomizados,

embasando a prescrição de mitotano ao caso em tela, provavelmente porque se trata de doença rara. Contudo, os estudos disponíveis apontam, de forma uniforme, a eficácia do mitotano. Em acréscimo, o caso em tela fez uso de múltiplos tratamentos prévios, esgotando-os, e apresentou boa resposta ao mitotano.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Gareth Evans. Li-Fraumeni syndrome [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 14 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/li-fraumeni-syndrome/print?search=S%C3%ADndrome%20de%20Li-Fraumeni&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichey F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. Br J Cancer. 2000;82(12):1932–7.
3. André Lacroix. Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 14 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenocortical-carcinoma/print?search=S%C3%ADndrome%20de%20Li-Fraumeni&topicRef=14255&source=see_link
4. Figueiredo BC, Stratakis CA, Sandrini R, DeLacerda L, Pianovsky MA, Giatzakis C, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(3):1116–21.
5. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. J Clin Oncol. 2002;20(4):941–50.
6. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, De Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(4):G1–46.
7. André Lacroix. Pharmacology and toxicity of adrenal enzyme inhibitors and adrenolytic agents [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 14 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-and-toxicity-of-adrenal-enzyme-inhibitors-and-adrenolytic-agents/print?search=S%C3%ADndrome%20de%20Li-Fraumeni&topicRef=165&source=see_link
8. André Lacroix, Gary D Hammer. Treatment of adrenocortical carcinoma [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 14 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenocortical-carcinoma/print?search=S%C3%ADndrome%20de%20Li-Fraumeni&topicRef=14255&source=see_link
9. Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of adjuvant mitotane after resection of adrenocortical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BioMed Res Int. 2018;2018.
10. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(23):2372–80.

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, a parte autora, atualmente com quatro anos de idade, possui diagnóstico de Síndrome de Li-Fraumeni, variante R337H. Associado à SLF, apresenta carcinoma adrenocortical metástico e em função do aumento dos hormônios produzidos pela neoplasia desenvolveu puberdade precoce (idade óssea de 11 anos), virilização e hipertensão arterial sistêmica. Em outubro de 2019, foi realizada a ressecção tumoral (adrenalectomia total e nefrectomia total à direita). O exame anatomopatlógico da lesão confirmou carcinoma adrenocortical (Ki67 15% e índice mitótico de 5 mitoses/50 campos). Em janeiro de 2020, exame de imagem (tomografia de abdômen) evidenciou presença de metástases abdominais. Nesse mesmo mês, foi submetido à procedimento cirúrgico (laparotomia) em que se identificou múltiplas lesões neoplásicas com invasão de parede posterior da bexiga, intestino, artéria ilíaca direita e extensão até pequena pelve, cólon e próstata sem possibilidade de ressecção cirúrgica. Iniciou, então, tratamento quimioterápico sistêmico com mitotano, cisplatina, doxorrubicina e etoposide. Exame de imagem subsequente demonstrou resposta ao tratamento quimioterápico com redução das dimensões das metástases. Ao todo realizou seis ciclos de quimioterapia, encerrados em junho de 2020. Em julho de 2020, foi realizada ressecção completa da lesão tumoral envolvendo colo ureteral direito, muscular da parede da bexiga e ramos da ilíaca interna, sem comprometimento do reto. Nesse contexto, pleiteia-se o fármaco mitotano para uso contínuo ao longo de cinco anos.

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma doença hereditária, autossômica dominante, caracterizada pelo aparecimento, em idade precoce, de ampla gama de doenças malignas (1). Por esse motivo, a SLF também é denominada de SBLA (do inglês, Sarcoma, Breast, Leukemia, and Adrenal Gland cancer syndrome), justamente pela predisposição ao câncer. Ao longo da vida, o risco de câncer é de cerca de 70% em homens e de 100% em mulheres (1,2). Depois do desenvolvimento do câncer, seu comportamento assemelha-se ao de neoplasias ocorridas em pessoas sem diagnóstico de SLF.

Embora ocorram mais frequentemente em pacientes com diagnóstico de SLF, os carcinomas adrenocorticais são tumores raros: acometem 1-2 indivíduos a cada um milhão de habitantes anualmente (1,3). No sul do Brasil, contudo, a incidência é aproximadamente 10 vezes maior (4). Na maioria dos casos, o carcinoma adrenocortical é funcional, ou seja, há produção excessiva de hormônios, causando manifestações clínicas características (3). Entre elas, síndrome de Cushing (com ganho de peso, fraqueza, insônia) e virilização.

Estudo de seguimento acompanhou 124 pacientes com diagnóstico de carcinoma adrenocortical ao longo de aproximadamente cinco anos. Estabeleceram-se preditores de prognóstico da doença: metástases à distância no momento da apresentação inicial; invasão venosa, capsular e de órgãos adjacentes; necrose tumoral, taxa mitótica, mitose atípica e superexpressão de gene específico. A sobrevida livre da doença em cinco anos foi significativamente diferente para pacientes com um ou dois, três ou quatro ou mais de quatro preditores (84%, 37% e 9%, respectivamente) (5). O caso em tela possui marcadores de gravidade, indicando prognóstico desfavorável.

Para o tratamento de carcinoma adrenocortical avançado ou metastático, diretriz internacional recomenda ressecção cirúrgica e outras medidas terapêuticas locais, como radioterapia, ablação por radiofrequência, crioablação, ablação por microondas e quimioembolização (6). Indica-se a quimioterapia paliativa com mitotano em monoterapia ou combinado à cisplatina, doxorrubicina e etoposide aos casos em que abordagens locais estão contraindicadas.