

Nota Técnica 68351

Data de conclusão: 16/03/2022 18:36:30

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 68351

CID: C71 - Neoplasia maligna do encéfalo

Diagnóstico: Neoplasia maligna do encéfalo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo de exames de imagem e de anatomopatológico da peça de ressecção tumoral, bem como laudo médico.

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: Durante a radioterapia (42 dias): temozolomida 100mg 1 cp/dia, temozolomida 20mg 2cp/dia e temozolomida 5mg 2cp/dia;
Após: temozolomida 100mg, 4 cp/dia por 5 dias, 1x ao mês, durante 6 meses.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 6 mês(es)

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do 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 medicamento antineoplásico alquilante (6). 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.

O primeiro grande estudo sobre temozolomida no tratamento de glioblastoma foi publicado em 2005. Trata-se de um ensaio clínico randomizado não cegado, de fase III, em que pacientes com diagnóstico histológico de glioblastoma e escore de capacidade funcional de até 2 pontos, com idades entre 18 e 70 anos, foram randomizados para receber tratamento inicial com temozolomida concomitante à radioterapia (grupo intervenção) ou radioterapia isolada (grupo controle) (7,8). 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 apresentaram 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. 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).

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 (9). Para o tratamento de primeira linha 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 IV 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]).

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 (10). 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].

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 primeira linha de eleição aos casos de glioblastoma de grau alto (5).

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

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

Conclusão

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A utilização de temozolomida adjuvante à radioterapia é prevista em Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Tumor Cerebral no Adulto, divulgadas pelo Ministério da Saúde em 2020, como tratamento de eleição. De fato, 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.

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](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](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 \[Internet\]. \[Internet\]. 2020. 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, 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.
8. 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.
9. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4).
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;77(3–4):201–10.
11. 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
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/>
13. Martikainen JA, Kivioja A, Hallinen T, Vihinen P. Economic evaluation of temozolomide in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(8):803–15.
14. 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica oncologista clínica (Evento 1, RECEIT3, Página 1), a parte autora, com 56 anos de idade, recebeu diagnóstico de tumor intracraniano do tipo glioma de alto grau. O diagnóstico baseou-se no exame anatomopatológico obtido do tumor depois de ressecção cirúrgica realizada em setembro de 2021. Planeja-se associar à cirurgia, radioterapia e quimioterapia adjuvantes. Nesse contexto, pleiteia o quimioterápico temozolomida como quimioterapia adjuvante.

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 (1). É o tipo mais comum de neoplasia cerebral primária em adultos. Sua apresentação clínica consiste no início subagudo de manifestações neurológicas, que variam de acordo com a localização da lesão no encéfalo. Embora exame de imagem de crânio seja sugestivo de diagnóstico, o mesmo só é confirmado após exame anatomopatológico.

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 (2). 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.

O tratamento inicial de pacientes com glioblastoma 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. Diante da recidiva tumoral, se indicado tratamento, pode ser realizada nova ressecção cirúrgica. Radioterapia, radiocirurgia e quimioterapia de segunda linha podem ser utilizados. Para a quimioterapia de segunda linha, recomenda-se, entre outros esquemas, nitrosureia (carmustina ou temozolomida).