Nota Técnica 81594

Data de conclusão: 22/06/2022 16:51:02

Paciente

Idade: 36 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Sepé/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 81594

CID: C71 - Neoplasia maligna do encéfalo

Diagnóstico: Neoplasia maligna do encéfalo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): 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: aplicar 430 mg, via oral, 1x/dia, de segunda a sexta-feira, a cada 4 semanas (a cada 28 dias)

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? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde recomendam cirurgia, radioterapia, diversos quimioterápicos e também de cuidados paliativos.

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. 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 central (11).
Recuperamos apenas um ensaio clínico de fase III que incluiu pacientes com diagnóstico de astrocitoma difuso (glioma de grau II). Trata-se de um estudo multicêntrico, que incluiu 477 pacientes de 19 países, com 18 anos ou mais, diagnosticados com glioblastoma de grau II e que apresentavam ao menos uma característica de alto risco (idade acima de 39 anos, doença progressiva, tumor com mais de 4 cm, entre outros), os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber radioterapia (N=240) ou tratamento oral temozolomida em ciclos de 21 dias (N=237) (12). A mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 48 meses. Quando avaliado o desfecho sobrevida livre de progressão, não foi observada diferença entre os grupos (Razão de Riscos/HR 1,16; IC95% 0,9 a 1,5; P=0,22). Eventos adversos hematológicos de grau 3-4 ocorreram em 32 (14%) de 236 pacientes tratados com temozolomida e em um (<1%) de 228 pacientes tratados com radioterapia. Infecções de grau 3-4 ocorreram em oito (3%) de 236 pacientes tratados com temozolomida e em dois (1%) dos 228 pacientes tratados com radioterapia. Fadiga moderada a grave foi registrada em oito (3%) pacientes no grupo de radioterapia (grau 2) e 16 (7%) no grupo de temozolomida. Ao final do seguimento, 119 (25%) de todos 477 pacientes randomizados haviam morrido (63 [26%] no grupo de radioterapia e 56 [24%] no grupo da temozolomida), quatro pacientes morreram devido a causas relacionadas ao tratamento: dois no grupo da temozolomida e dois no grupo da radioterapia. Uma análise que avaliou qualidade de vida dos pacientes também foi realizada, não encontrando diferença significativa entre os grupos no escore de qualidade de vida, aferido pelo instrumento (HRQOL, do inglês Health Related Quality of Life Questionnaire) (diferença média de pontos entre os grupos: 0,06, IC95% -4,64-4,75, P=0,98) (13).
Está disponível, na literatura científica, um conjunto de outros estudos abordando o uso da temozolomida no tratamento de gliomas de baixo grau. Entretanto, estes incluem tumores do tipo astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas. Como exemplo, citamos um ensaio clínico envolvendo 145 pacientes com 60 anos ou menos, diagnosticados com gliomas (identificados como gliomas ou astrocitomas anaplásicos, sem informação clara quanto ao grau do glioma) e submetidos à cirurgia de ressecção, randomizou estes para receber temozolomida em ciclos de 5 dias a cada 28 dias, além de radioterapia (N=92) ou radioterapia (N=72) (14). A mediana de sobrevida global foi de 17,7 meses, não diferiu entre os grupos (HR 0,95; IC95% 0,66 a 1,35). Ao avaliar apenas aqueles pacientes diagnosticados com tumores do tipo astrocitoma anaplásico (glioma de grau III), a mediana de sobrevida global foi de 95,1 meses no grupo que recebeu a temozolomida e de 35,2 meses no grupo que recebeu apenas radioterapia (HR 0,41; IC95% 0,19 a 0,90; P=0,22). Embora promissores, de acordo com os próprios autores, esses achados precisam ser interpretados com cautela, visto que a coorte de pacientes com astrocitoma é pequena e que incluiu aqueles com tumor de características moleculares distintas (com e sem mutação no gene IDH), o que pode enviesar os resultados.

Outros estudos realizados com pacientes diagnosticados com glioma de grau III demonstraram que o uso concomitante da temozolomida e radioterapia confere benefício, em termos de sobrevida global, apenas aos tumores que apresentam a mutação no gene IDH, sugerindo que a investigação molecular é chave para a experiência do benefício deste tratamento (15,16). Ainda, ao comparar o uso da temozolomida ao do esquema PCV de quimioterapia (procarbazina, lomustina, e vincristina) no tratamento dos gliomas de baixo grau (oligodendrogliomas) com característica molecular mutante, não foi observada superioridade no tratamento com a temozolomida, sendo este o protocolo quimioterápico com maior nível de evidência no tratamento deste tipo de tumor (17).
Citado em processo, no estudo RTOG 9802, foram incluídos 251 pacientes recém diagnosticados com astrocitoma de grau II, bem como com oligodendromas e com oligoastrocitomas, com característica de alto risco (nesse caso, idade superior ou igual a 40 anos e/ou ressecção subtotal do tumor) (18–20). Os participantes foram randomizados para receber radioterapia ou radioterapia somada à entre seis e oito ciclos do esquema PCV de quimioterapia (procarbazina, lomustina, e vincristina). Depois de uma mediana de 11,9 anos de seguimento, os pacientes randomizados para receber o esquema PCV depois da radioterapia apresentaram ganho em sobrevida livre de progressão da doença e em sobrevida global em comparação com aqueles randomizados para receber radioterapia apenas: 10,4 versus 4,0 anos (HR 0,50 e P<0,001) para sobrevida livre de progressão da doença e 13,3 anos versus 7,8 anos (HR 0,59 e P=0,003) para sobrevida global. É digno de nota que o esquema avaliado no estudo e, numa primeira análise, eficaz para tratamento da parte autora não é o fármaco pleiteado em processo.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não se espera eficácia, no que tange sobrevida livre da progressão da doença e qualidade de vida, superior à radioterapia, disponível pelo SUS e realizada pela parte autora. Ademais, em comparação com o esquema PCV de quimioterapia (procarbazina, lomustina, e vincristina), realizado depois da radioterapia, não se observou benefício da utilização de temozolomida, quimioterápico menos estudado para a condição em tela.

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

Conclusão

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis não demonstraram benefício suficiente para sustentar a indicação de temozolomida concomitante, ou adjuvante, à radioterapia para a condição do caso em tela (astrocitoma de grau II).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Eric T Wong, Julian K Wu. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. UpToDate; 2020.

2. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. Neuro-Oncol. 2018;20(suppl_4):iv1–86.
3. Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas—past, present, and future. 2000;
4. DeAngelis LM. Brain tumors. N Engl J Med. 2001;344(2):114–23.
5. Martin van den Bent. Treatment and prognosis of IDH-mutant, 1p/19q-codeleted (grade II and III) oligodendrogliomas. UpToDate; 2020.
6. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2005;64(6):479–89.
7. Lassman AB, Iwamoto FM, Cloughesy TF, Aldape KD, Rivera AL, Eichler AF, et al. International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. Neuro-Oncol. 2011;13(6):649–59.
8. 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
9. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
10. Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. Lancet Oncol. 2017;18(6):e315–29.
11. Uptodate. Temozolomide: Drug information. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information
12. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. Lancet Oncol. 2016;17(11):1521–32.
13. Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Coens C, Bromberg JE, Mason WP, Hoang-Xuan K, et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. Lancet Oncol. 2016;17(11):1533–42.
14. 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.
15. Van Den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, et al. Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. 2019;
16. 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.
17. Jaeckle K, Vogelbaum M, Ballman K, Anderson SK, Giannini C, Aldape K, et al. CODEL (Alliance-N0577; EORTC-26081/22086; NRG-1071; NCIC-CEC-2): phase III randomized study of RT vs. RT+ TMZ vs. TMZ for newly diagnosed 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendroglial tumors. Analysis of patients treated on the original protocol design (PL02. 005). 2016;
18. McDuff SG, Dietrich J, Atkins KM, Oh KS, Loeffler JS, Shih HA. Radiation and chemotherapy for high-risk lower grade gliomas: Choosing between temozolomide and PCV. Cancer Med. 2020;9(1):3–11.
19. Bell E, Won M, Fleming J, Becker A, McElroy J, Shaw E, et al. Comprehensive prognostic

and predictive molecular subgroup analysis within the high-risk treatment arms of NRG oncology/RTOG 9802: a phase III trial of RT versus RT+ PCV in high-risk low-grade gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;105(1):S78–9.
20. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. N Engl J Med. 2016;374(14):1344–55.

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 médico (Evento 1, LAUDO11, Página 1), o caso em tela, com 34 anos de idade, possui diagnóstico de astrocitoma. Iniciou em março de 2021 com crises convulsivas. Por meio de exame de imagem, detectou-se tumor cerebral, posteriormente, diagnosticado como astrocitoma difuso de grau II. Foi submetido à neurocirurgia e à radioterapia. Frente ao quadro pleiteia acesso ao tratamento com temozolomida com objetivo de impedir progressão da doença.
Tumores cerebrais compreendem um grupo diverso de neoplasias originadas de diferentes células do sistema nervoso central (SNC) (1). Além de heterogêneos, os tumores cerebrais são raros: a taxa de incidência de tumores cerebrais primários, em adultos, nos Estados Unidos é de aproximadamente 30 por 100.000 pessoas (2), o que corresponde a 2% de todos os cânceres (3,4). Meningiomas e tumores gliais (por exemplo, glioblastoma, astrocitoma, oligodendroglioma) são responsáveis por aproximadamente dois terços de todos os tumores cerebrais primários em adultos. A parte autora recebeu diagnóstico de astrocitoma difuso, ou glioblastoma de grau II, que são, em geral, diagnosticados entre a quarta e a sexta décadas de vida (5). São o tipo mais comum de tumores infiltrativos do cérebro, em adultos. Associam-se a manifestações clínicas diversas, que variam desde cefaléia até danos cognitivos importantes. Estudos históricos de base populacional estimam que a sobrevida global mediana de pacientes como o do caso em tela varia de cinco a nove anos de vida depois do diagnóstico (6,7).
Para tratamento, as diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT), divulgadas pelo Ministério da Saúde em 2019, recomendam a ressecção cirúrgica do tumor mesmo em casos de recidiva (8). Para tumores de tronco cerebral, quando o tratamento cirúrgico não é seguro, a radioterapia é a principal modalidade terapêutica. A quimioterapia sistêmica pode ser realizada com combinações de diversos fármacos. No entanto, tal documento expressa que ainda não está claro o papel da temozolomida em pacientes com tumores de baixo grau. Diretrizes internacionais vão ao encontro do tratamento proposto em DDT (5,9,10). Frequentemente, cuidados paliativos exclusivos são a opção para pacientes em tais condições, especialmente para aqueles que já apresentam grande comprometimento neurológico e funcional.