

Nota Técnica 99764

Data de conclusão: 10/10/2022 11:45:52

Paciente

Idade: 39 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Encantado/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Lajeado

Tecnologia 99764

CID: C71.0 - Neoplasia maligna do cérebro, exceto lobos e ventrículos

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cérebro, exceto lobos e ventrículos

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: LOMUSTINA

Via de administração: .

Posologia: lomustina 120 mg, por via oral, a cada seis semanas, associada a bevacizumabe 560 mg, por via endovenosa, a cada duas semanas. Ambas por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: LOMUSTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há medicamentos quimioterápicos, bem como cuidados de suporte exclusivos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LOMUSTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LOMUSTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LOMUSTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), ao qual se conecta, bloqueando-o [\(10\)](#). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão. Por esse motivo, é utilizado no tratamento de câncer colorretal; câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário; câncer de colo do útero; câncer de mama; câncer de pulmão; e câncer de células renais. A posologia mais comumente empregada é de 10 mg/kg a cada duas semanas [\(11\)](#). Em paralelo, a lomustina é um agente alquilante da família nitrosourea [\(12\)](#). Por cruzarem a barreira hematoencefálica, quimioterápicos da família nitrosourea são comumente empregados no tratamento de neoplasias do sistema nervoso central.

Para a elaboração das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto, divulgadas pelo Ministério da Saúde em 2020, foi realizada extensa revisão sistemática [\(3\)](#). Acerca do uso do bevacizumabe em combinação com lomustina para o tratamento de glioma de alto grau, foram identificados três ensaios clínicos [\(5,6,13,14\)](#). Todos com alto risco de viés.

Publicado em 2014, ensaio clínico holandês BELOB avaliou a eficácia da combinação de lomustina e bevacizumabe no tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de glioblastoma refratário à temozolomida [\(13\)](#). Trata-se de um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto e randomizado. Inicialmente, oito pacientes foram tratados com a combinação para ajuste de dose, reduzindo possíveis eventos adversos (em especial, hematológicos). Após, 153 pacientes foram randomizados em três grupos: bevacizumabe em monoterapia (n=51), lomustina em monoterapia (n=46) e combinação de lomustina e bevacizumabe (n=56). Depois de nove meses de seguimento, a sobrevida global foi de 43% (com intervalo de confiança de 95% de 29 a 57%) no grupo lomustina, 38% (IC 95% de 25 a 51%) no grupo bevacizumabe e 63% (IC 95% de 49 a 75%) no grupo lomustina e bevacizumabe. Eventos adversos foram frequentes. Dentre os eventos adversos graves, destaca-se hipertensão (26% do grupo bevacizumabe, 7% do grupo lomustina e 25% do grupo bevacizumabe e lomustina), fadiga (4%, 9% e 18%, respectivamente) e infecções (6%, 4% e 11%, respectivamente).

Publicado em 2016, ensaio clínico comparou a combinação de lomustina e bevacizumabe com bevacizumabe em monoterapia no tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de glioblastoma refratário à temozolomida [\(14\)](#). Para isso, 71 pacientes foram randomizados (1:1) em dois grupos: combinação de lomustina e bevacizumabe e bevacizumabe em monoterapia. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão da doença. A combinação não representou ganho em sobrevida livre de progressão da doença: 4,34 meses (IC 95% de 2,96 a 8,34) para a combinação versus 4,11 meses (IC 95% de 2,69 a 5,55) para a monoterapia (P=0,19). Nessa linha, publicado em 2017, ensaio clínico randomizado (2:1) comparou a combinação de lomustina e bevacizumabe (n=288) com lomustina em monoterapia (n=149) no tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de glioblastoma refratário à temozolomida [\(5\)](#). A combinação não representou ganho em sobrevida global: a sobrevida global mediana foi de 9,1 meses (IC 95% de 8,1 a 10,1) no grupo de combinação e 8,6 meses (IC 95% de 7,6 a 10,4) no grupo de monoterapia (com a taxa de risco para morte de 0,95 com IC de 95% de 0,74 a 1,21; P=0,65). Embora a combinação, em comparação à monoterapia, tenha prolongado a sobrevida livre de progressão da doença: 4,2 meses versus 1,5 meses (com taxa de risco para

progressão da doença ou morte de 0,49 e IC 95% de 0,39 a 0,61; $P < 0,001$). Eventos adversos graves foram mais comuns no grupo tratado com a combinação de lomustina e bevacizumabe (63,6% versus 38,1%). Não houve impacto estatisticamente significativo em qualidade de vida associada à saúde nem em função neurocognitiva.

Metanálise, publicada em 2021, avaliou a eficácia da combinação de lomustina e bevacizumabe no tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de glioblastoma refratário à temozolomida (12). Foram incluídos exclusivamente estudos acerca de pacientes adultos com adequada reserva funcional (ECOG 0-2). Identificou-se quatro ensaios clínicos randomizados e dois estudos sem comparador. Apesar da reduzida qualidade dos dados obtidos, optou-se pela realização de metanálise, cuja confiança dos resultados depende da qualidade da evidência incluída na análise. A combinação de lomustina e bevacizumabe, quando comparado aos fármacos em monoterapia, prolongou sobrevida global ($P = 0,002$) e sobrevida livre de progressão da doença ($P = 0,02$).

É digno de nota que nenhum dos estudos descritos comparou a combinação de lomustina e bevacizumabe com cuidados de suporte exclusivos. Esperar-se-ia evidências de elevada qualidade metodológica comprovando a superioridade dos quimioterápicos lomustina e bevacizumabe ao placebo. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto identificaram apenas estudos sem comparador ou retrospectivos acerca do uso do bevacizumabe em monoterapia e não foram descritos estudos sobre a utilização de lomustina em monoterapia para o tratamento de glioma de alto grau (3).

A lomustina é comercializada pelo laboratório Bristol-Myers Squibb e o bevacizumabe pelos laboratórios Wyeth e Roche. Em consulta à tabela CMED, em junho de 2022, baseado na opção com menor preço máximo de venda ao governo e considerando a prescrição do paciente, foi elaborada a tabela acima descrevendo os custos anuais de uso da tecnologia.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade específicos para o caso em tela no contexto brasileiro. Revisão sistemática do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, não encontrou estudos de custo-efetividade comparando alternativas terapêuticas para tratamento de gliomas de alto grau recorrente (15). Com base nas evidências encontradas, recomendou-se cuidados de suporte exclusivos a fim de "evitar tratamento desnecessário que não trará benefícios ao paciente".

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global comparável às monoterapias e indeterminado na comparação com cuidados de suporte exclusivos.

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

Conclusão

Tecnologia: LOMUSTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O caso em tela consiste de situação deveras complexa: o tratamento foi iniciado antecipadamente com relato de boa resposta e tolerabilidade ao fármaco e, além disso, em laudo médico atualizado (Evento 151 - ATESTMED2 e ATESTMED3) existe descrição de que o tratamento foi interrompido por não haver indícios de recidiva de doença. Porém, mesmo com os benefícios reportados, a observação do caso individual e seus benefícios é sujeita a múltiplos vieses.

O parecer desfavorável, portanto, se justificaria por dois motivos principais. Primeiramente, os benefícios clínicos são incertos em função da baixa qualidade das evidências disponíveis.

Ademais, a combinação de lomustina e bevacizumabe apresenta um custo financeiro elevado com alto impacto orçamentário e é imprescindível a consideração de questões econômicas não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

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. Batchelor T, Wen PY. Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. Uptodate. 2019.

3. 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

4. Wick W, Stupp R, Gorlia T, Bendszus M, Sahm F, Bromberg JE, et al. Phase II part of EORTC study 26101: The sequence of bevacizumab and lomustine in patients with first recurrence of a glioblastoma. 2016;

5. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. N Engl J Med. 2017;377(20):1954–63.

6. Wick W, Brandes AA, Gorlia T, Bendszus M, Sahm F, Taal W, et al. EORTC 26101 phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first progression of a glioblastoma. 2016;

7. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27(28):4733–40.

8. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf

9. 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.

10. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber H-P, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(5):391–400.

11. Chen Y, Guo L, Li X, Liu R, Ren C, Du S. Reduced-dose bevacizumab vs. standard-dose bevacizumab in recurrent high-grade glioma: Which one is better? A meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2020;106239.

12. Ren X, Ai D, Li T, Xia L, Sun L. Effectiveness of Lomustine Combined With Bevacizumab in Glioblastoma: A Meta-Analysis. Front Neurol. 2021;11:603947.

13. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(9):943–53.

14. Weathers S-P, Han X, Liu DD, Conrad CA, Gilbert MR, Loghin ME, et al. A randomized

[phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine \(CCNU\) in adults with recurrent glioblastoma. J Neurooncol. 2016;129\(3\):487–94.](#)

15. National Institute for Health and Care Excellence. Brain tumours (primary) and brain metastases in adults [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/evidence/a-investigation-management-and-followup-of-glioma-pdf-4903134734>.

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 - ATESTMED6) a parte autora é portadora de neoplasia maligna do sistema nervoso central (CID 10: C71) diagnosticada em janeiro de 2021 e tratada com cirurgia. Realizou adjuvância com temozolomida e radioterapia de maio a junho de 2021. Apresentou recidiva de doença em sistema nervoso central em julho de 2021 sendo submetida a novo procedimento cirúrgico em agosto de 2021. Nessa situação pleiteia manutenção de tratamento com bevacizumabe e lomustina já iniciado em 2021 e com relato de boa resposta ao tratamento (Evento 69 - LAUDO3) .

O glioblastoma multiforme 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 um exame essencial dado 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 (2,3). 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. Em pacientes com recidiva da doença, de acordo com as particularidades de cada caso, podem ser indicadas nova cirurgia, radioterapia ou mesmo quimioterapia com temozolomida. As diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT), divulgadas pelo Ministério da Saúde em 2020, recomendam, para a quimioterapia de segunda linha, nitrosureia (carmustina ou temozolomida) com lomustina ou irinotecano associada a bevacizumabe (4–7). Ratifica-se, contudo, a existência de múltiplos esquemas terapêuticos. Diretrizes internacionais vão ao encontro do tratamento proposto em DDT (8,9)