



NOTA TÉCNICA nº 102/2018

Tecnologia: temozolomida (Temodal®)

Autor: V.J.M.

Processo nº: 0301543-81.2018.8.24.0036

Comarca/Subseção Judiciária: Jaraguá do Sul

Réu (s): Estado de Santa Catarina e Município de Jaraguá do Sul

Processo recebido em: 12/03/2018

Nota técnica emitida em: 14/03/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de paciente que, segundo médico assistente (fls. 71) “*é portador de Neoplasia Maligna Cerebral CID C 71.9, conforme resultados de exame AP em 12/2017. Realizou cirurgia para retirada do Tumor em 11/2017, atualmente necessita iniciar tratamento quimioterápico (temozolomida) concomitante com radioterapia*”. Em formulário para requerimento de medicamento (fls. 72), o médico assistente declara que o autor é acometido por glioblastoma, e que o tratamento com a temozolomida não pode ser substituído por alternativa oferecida pelo SUS “*pois tratamentos disponibilizados pelo SUS na literatura médica apresentam resultados inferiores em estudos clínicos de fase III*”.

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

CID 10 C 71.9 – Neoplasia Maligna do Encéfalo, não especificado

Os tumores cerebrais podem ser de origem primária – quando a neoplasia é originária das células de sustentação do tecido nervoso – ou secundária, à qual é decorrente de outros cânceres sistêmicos¹. Entre os tumores de origem primária destacam-se os meningiomas e tumores gliais, sendo esses últimos também denominados de gliomas, os quais apresentam como representantes os glioblastomas (**tumor que acomete o autor**), astrocitomas e oligodendroglioma. A proliferação anormal celular ocorre em nível de epitélio das células nervosas (neuroepiteliais), e sua ocorrência está relacionada com a idade, em adultos na faixa etária de 30-40 anos, os tumores cerebrais secundários à metástase são mais comuns, enquanto que em idosos, o glioblastoma é o tipo de tumor cerebral mais comum, e é associado a um pior prognóstico^{1,2}. Trata-se de câncer muito grave, sendo o



glioblastoma o subtipo mais agressivo dos gliomas. Aproximadamente apenas 30% dos adultos com gliomas de alto grau sobrevivem por 1 ano, e somente 13% sobrevivem por 5 anos (com tratamento)¹⁴.

O tratamento para os tumores cerebrais primários – incluindo o glioblastoma – se dá de acordo com o tipo histológico e seu estadiamento, sendo que tal tratamento envolve a cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia é recomendada na maioria dos casos de tumor cerebral, porém, devido à localização do tumor nem sempre é possível ou totalmente eficaz. A radioterapia desempenha um papel central no tratamento paliativo do tumor, principalmente quando da recorrência ou impossibilidade de cirurgia. Por fim, a quimioterapia através da utilização de medicamentos antineoplásicos é também um dos arsenais terapêuticos, que devido à pouca efetividade deve ser, muitas vezes, fornecida através de esquemas terapêuticos e associada à radioterapia. Entre as opções medicamentosas citam-se carmustina, lomustina, dacarbazina, temozolomida, cisplatina, carboplatina, vincristina, hidroxiureia, cloroquina, bevacizumabe, entre outros³.

TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: temozolomida	Forma farmacêutica: cápsulas	
Classe terapêutica: antineoplásico	Concentração: 100 e 140 mg	
Tempo de tratamento: 42 dias (primeira fase) e 6 meses (segunda fase)	Posologia: Primeira fase: 140 mg ao dia por 42 dias (durante a radioterapia); Segunda fase: 400 mg ao dia durante 5 dias com intervalo de 28 dias, durante 6 meses	
Indicação em bula: tratamento de pacientes com: glioblastoma multiforme recém-diagnosticado concomitantemente à radioterapia e em adjuvância posterior; glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico recidivante ou progressivo após terapia padrão e melanoma maligno metastático em estágio avançado ⁴		
Registros: (X) ANVISA ⁵ (X) FDA ⁶ (X) EMA ⁷ (X) CANADÁ ⁸ (X) REINO UNIDO ⁹ (X) AUSTRÁLIA ¹⁰		
Avaliação pela CONITEC: () NÃO AVALIADO () SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL (X) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL ¹³		
Cuidados no armazenamento: (X) Não () Sim, qual?		
Receituário de controle especial: (X) Não () Sim, qual?		
Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	Não (X)	Se sim, qual:
	Sim ()	
Possui investida judicial?	Não (X)	Se sim, qual:
	Sim ()	

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento⁴ e receituário médico (fls. 70 e 71), formulário para requerimento de medicamento (Fls. 72-73).



Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Tumor Cerebral no Adulto aprovadas pela Portaria nº 599, de 26 de junho de 2012¹¹, **a cirurgia é o tratamento recomendado na maioria dos casos de tumor cerebral, com o objetivo de remover amplamente a neoplasia, que eventualmente permite citorredução.** O tratamento do Glioma Grau IV OMS (glioblastoma multiforme) segue o plano terapêutico de cirurgia, seguido por radioterapia com ou sem associação à quimioterapia, radioterapia associada à quimioterapia, radioterapia paliativa e/ou quimioterapia paliativa. **Consta ainda nestas Diretrizes, que o medicamento pleiteado, qual seja temozolomida, não demonstrou segurança ou eficácia superior a terapia antineoplásica convencional (procarbazona, lomustina e vincristina) associada à radioterapia para pacientes com gliomas malignos¹¹.**

Embora a DDT supracitada cite a temozolomida como uma opção terapêutica no tratamento dos tumores cerebrais, a Portaria nº 35, de 26 de setembro de 2014¹², publicada como relatório final pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)¹³, tornou pública a decisão de não incorporar a **temozolomida para o tratamento pós-operatório de pacientes portadores de gliomas de alto grau (III e IV).** Esta decisão foi tomada em virtude de que as evidências científicas apresentadas não apresentaram superioridade para o tratamento com temozolomida *versus* quimioterapia convencional (procarbazona, lomustina e vincristina), no tratamento de gliomas de alto grau.

A agência recomendatória do Reino Unido, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹⁵, em 2016, avaliou e recomendou a temozolomida como opção para o tratamento de glioma maligno (tumores cerebrais), como o glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, apresentando recidiva ou progressão após a terapia padrão caso, o paciente apresentar um escore de status de desempenho de Karnofsky maior ou igual a 70 e uma expectativa de vida de 12 semanas ou mais¹⁵. O escore de status de desempenho de Karnofsky permite que os pacientes sejam classificados quanto ao comprometimento funcional e a avaliação do prognóstico de maneira individual. Quanto menor o escore de Karnofsky, pior a sobrevida para doenças mais graves¹⁶. A agência recomendatória da União Europeia, *European Medicines Agency* (EMA)¹⁷, também **recomenda temozolomida para tratar glioma maligno (tumores cerebrais) em pacientes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado (um tipo agressivo de tumor cerebral) em uso concomitante com radioterapia e para glioma maligno, como glioblastoma multiforme**



ou astrocitoma anaplásico, quando o tumor retornou ou piorou após o tratamento padrão, sendo utilizado como monoterapia nesses casos¹⁷.

O NAT/SC considera importante esclarecer que as agências recomendatórias internacionais têm por objetivo a avaliação de tecnologias em saúde, a serem incorporadas ou não em seus respectivos sistemas de saúde. **As recomendações emitidas por estas agências internacionais não são obrigatórias no Brasil, entretanto, certamente descrevem informações complementares importantes visando garantir melhor eficácia e segurança terapêutica¹⁸.**

O NAT-Jus/SC considera importante mencionar as Diretrizes Práticas e Clínicas emitidas pelas sociedades europeia e americana (*European Society for Medical Oncology - ESMO* e *National Comprehensive Cancer Network – NCCN*, respectivamente) as quais emitem um consenso sobre as evidências em saúde, relacionadas ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com câncer de próstata. O *guideline* europeu (ESMO) recomenda temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia¹⁹.

O NCCN versão 1.2017 também coloca como opção terapêutica para pacientes com glioblastoma multiforme e menos de 70 anos, a radioterapia concomitante a temozolomida, seguida de temozolomida adjuvante²⁰.

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia aumentou significativamente a sobrevida média em 2 e 5 anos em um grande estudo randomizado e é o tratamento padrão atual para adultos²¹. Neste estudo, 573 pacientes com glioblastoma recém-diagnosticado foram randomizados para receber após a cirurgia, radioterapia ou radioterapia com temozolomida concomitante (75 mg/m²), seguido de até seis ciclos de temozolomida adjuvante (150 a 200 mg/m² diariamente por 5 dias, a cada 28 dias). Em um seguimento de mais de cinco anos²², observou-se que a associação de temozolomida com radioterapia foi associado com um prolongamento estatisticamente significativo da sobrevida global comparado a radioterapia isolada (27% x 11% em 2 anos e 10% x 2% em 5 anos). Isto é, em cinco anos, 10% dos pacientes que receberam temozolomida com radioterapia estavam vivos enquanto apenas 2% dos pacientes que receberam apenas radioterapia estavam vivos^{21,22,23}.



A temozolomida não foi comparada diretamente em estudos randomizados com terapia com nitrosureia (por exemplo, carmustina ou lomustina, citadas na portaria do Ministério da Saúde), porém a magnitude do benefício que foi observado em estudos separados é maior com temozolomida do que com terapias com nitrosurêias^{24,25}. Além disso, a temozolomida tem um perfil de segurança e tolerabilidade melhor do que as nitrosureias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a condição clínica que acomete o autor, qual seja glioblastoma multiforme; considerando que o autor já foi submetido à cirurgia, considerando que as agências recomendatórias internacionais indicam o tratamento com temozolomida como opção para a condição clínica que acomete o autor; com base nas plataformas que o Núcleo utiliza, os estudos, bem como os guidelines internacionais citados, sugerem que a administração do medicamento pleiteado é uma opção terapêutica pertinente para o caso do autor.

REFERÊNCIAS

1. B1. Wong ET, Wu JK. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. UpToDate. Last update: 19/07/2017. Disponível: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-features-anddiagnosis-of-brain-tumors-in-adults?source=search_result&search=glioblastoma&selectedTitle=4~56. Acesso em: 12/03/2018.
2. Stevens G, Rae-Grant A. Glioblastoma. DynaMed Plus. Last update: 10/04/2017. Disponível em: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116043>. Acesso em: 12/03/2018.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Em Oncologia Câncer Cerebral No Adulto. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tumor_CerebralAdulto.pdf. Acesso em: 12/03/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bula do profissional do medicamento Temodal®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15775542017&pIdAnexo=8489207. Acesso em: 12/03/2018.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro de produto. Temozolomida. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8789>. Acesso em: 12/03/2018.
6. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-06210-3&d=2018020616114622483>. Acesso em: 12/03/2018.
7. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=2197&query=temozolomide>. Acesso em: 12/03/2018.
8. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Acesso em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/anda/2010/078879Orig1s000.pdf. Acesso em: 12/03/2018.
9. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1463>. Acesso em: 12/03/2018.
10. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000229/WC500035615.pdf. Acesso em: 12/03/2018.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 599, de 26 de junho de 2012. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tumor_CerebralAdulto.pdf. Acesso em: 12/03/2018.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 35, de 26 de setembro de 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2014/prt0035_26_09_2014.html. Acesso em: 12/03/2018.
13. Brasil. Comissão de Avaliação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de gliomas de alto grau. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf. Acesso em: 12/03/2018.
14. NICE NI for H and CE. Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. 2007.
15. Reino Unido. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta23/chapter/1-Guidance>. Acesso em 12/03/2018.



ESTADO DE SANTA CATARINA

NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC

Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130

E-mail: nat@saude.sc.gov.br

16. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. J Clin Oncology. 2:187-193, 1984.
17. União Europeia. European Medicine Agency (EMA). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000229/human_med_001085.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em 12/03/2018.
18. Novaes HMD, Soárez, PC. Organizações de avaliação de tecnologias em saúde (ATS): dimensões do arcabouço institucional e político. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 32 Sup 2:e00022315, 2016.
19. Annals of Oncology, Volume 25, Issue suppl_3, 1 September 2014, Pages iii93–iii101. 2014.
20. National Comprehensive Cancer Network – NCCN. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf. Acesso em: 12/03/2018.
21. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987–996.
22. Stupp R, Hegi ME, Mason WP 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; 10: 459-466. 2009.
23. High-grade glioma:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii93–iii101, 2014.
24. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet. Mar 23;359(9311):1011-8. 2002.
25. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. Anticancer Res. Nov-Dec;18(6B):4693-7. 1998.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - NAT-Jus/SC

Portaria nº 643, de 12/07/2017

Convênio TJ/SES/SC nº 174/2015