NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50138137020198130433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: M. R. F. M.

IDADE: 60 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: Temozolamida

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 71

FINALIDADE / INDICAÇÃO: tratamento de glioblastoma multiforme (tumor cerebral)

REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR: CRM 33.377

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2019.0001486

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Solicita informações técnicas sobre o medicamento TEMODAL (TEMOZOLOMIDA) nas dosagens de 100mg (durante a radioterapia) e 20 mg (após o término da radioterapia) para tratamento de Glioblastoma Multiforme - grau IV, tipo Neoplasia Maligna Cerebral.

III- CONSIDERAÇÕES:

Conforme relatório médico datado de 11/09/2019 e 16/09/2019 solicitação de nota técnica, trata-se de MRFM, 60 anos, com diagnóstico de **glioblastoma multiforme,** neoplasia maligna do sistema nervoso central, **de alta agressividade e alta letalidade.** Internada com quadro de convulsão há 30 dias e submetida em 15/08/2019 **ressecção de lesão temporal esquerda em, necessita iniciar tratamento com temozolomida 75mg/m^2 juntamente com a radioterapia, que deverá ser mantido após o término da radioterapia na dose de 200mg/m2 por 12 meses,** como terapia adjuvante, **visando evitar**

recidiva e progressão da doença.

O crescimento de células anormais nos tecidos do cérebro pode ser benigno ou maligno e derivar do próprio tecido do cérebro (primário) ou como local de metástase (secundário). O tipo malígno é o segundo tipo de câncer mais freqüente em crianças, cuja **letalidade, depende de sua localização e do grau de agressividade.** Entre os diversos tipos existentes, **o glioma originário das células da glia, astrócitos e oligodendrócitos é o mais comum**. Eles são classificados de acordo com a World Health Organization (WHO), segundo a sua similaridade histopatológica com as células do SNC, que tem importante diferença no seu comportamento biológico, ou seja, na agressividade do tumor. Os gliomas são classificados como de grau I (crescimento lento) a grau IV (crescimento mais rápido). **Os gliomas de grau III e IV são chamados de gliomas de alto-grau.** Os de grau III incluem ependimoma anaplásico, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico. **Os de grau IV geralmente são o Glioblastoma Multiforme (GBM)**.

Seu d**iagnóstico depende inicialmente de minuciosa história clínica, exames físicos e neurológicos,** já que, em geral, **suas queixas são inespecíficas de aumento da pressão hipertensão intracraniana.** A medida que cresce déficits focais vão surgindo. **A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética são os** exames de imagem realizados **para o diagnóstico, que permitem determinar sua localização, tamanho, extensão, relação com efeito de massa ou edema cerebral assim como extensão.**

O curso da doença é rápido e prognóstico ruim e o seu tratamento depende da localização, tamanho do tumor e condições clínicas do paciente, entretanto independente. Envolve **cirurgia, radioterapia e quimioterapia que podem prolongar a sobrevida.** A abordagem por **cirurgia objetiva remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação do tecido normal adjacente e das funções neurológicas.** Eventualmente, a **localização do tumor em áreas consideradas nobres permite apenas a**

citorredução ou biópsia da lesão. Doentes com hidrocefalia podem necessitar ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal para paliação de sintomas. **A radio e quimioterapias são relacionadas ao tratamento paliativo**. A **radioterapia desempenha papel central no tratamento paliativo do tumor e na doença inicialmente inoperável ou recorrente. Tem sido associada a aumento da sobrevida sendo recomendada após a cirurgia**. A irradiação focal por meio de técnicas convencionais permite estabilizar ou melhorar a condição funcional de muitos doentes. Já **a quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para esses tumores produzindo benefício clínico temporário, de baixo resultado em poucos casos.** Tal resultado está associado à resistência a diversos agentes quimioterápicos, conferida em boa parte pela barreira hematoencefálica, decorrente da localização primária e características desses tumores. Assim **não é considerada parte da terapia padrão no Reino Unido, mas no EUA é usada rotineiramente como terapia adjuvante. Os esquemas terapêuticos, geralmente envolvendo o uso de nitrosureias (carmustina ou lomustina), alquilantes (procarbazina, dacarbazina ou temozolomida), derivados da platina (cisplatina ou carboplatina), vincristina, teniposiído, hidroxiureia, cloroquina, bevacizumabe e irinotecano se mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas cerebrais grau III ou IV**. Muitas **vezes é realizada concomitante à radioterapia. O regime mais frequentemente utilizado é uma combinação de procarbazina, lomustina e vincristina, ou tratamento isolado com carmustina ou lomustina.** Um melhor prognóstico parece estar associado à necessidade do uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes, particularmente o ácido valproico.

O desafio nesse tipo de câncer é que, **apesar das inovações em técnicas cirúrgicas e radioterápicas e do desenvolvimento de novos drogas antineoplásicos que aconteceram nas últimas décadas**, **os glioblastomas, em especial os de alto grau, permanecem doenças fatais,**

com sobrevida média de 15 meses. São altas as taxas de morte no primeiro ano, e a maioria dos pacientes vai a óbito em dois anos após o diagnóstico.

A temozolomida (TMZ) Temodal®, é uma droga antineoplásica oral, relacionado a um antineoplásico clássico, a dacarbazina da qual se diferencia que por ser convertida ao agente antineoplásico clinicamente ativo (monometiltriazenoimidazol carboxamida, MTIC) no plasma sem necessidade de metabolização hepática como a dacarbazina. Segundo a ANVISA **possui indicação para o tratamento de pacientes com: GMF recém-diagnosticado, em tratamento combinado com radioterapia, e posteriormente seguido de tratamento de monoterapia com TMZ isoladamente, para tumores cerebrais como glioma maligno, GMF ou astrocitoma anaplásico, que apresentam recidiva ou progressão após tratamento padrão e no melanoma maligno metastático. A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da TMZ para tratamento de gliomas de Alto Grau** (estádios II e IV) **é baseada em ensaios clínicos randomizados (ECR)**. Neste sentido, os resultados apresentados pelos ECR sugerem que **nesses tumores a TMZ não aumenta a sobrevida geral de modo significativo quanto comparada a quimioterapia padrão, principalmente com dacarbazipina**. Seus resultados são mais expressivos se **usada nas duas fases concomitante e adjuvante à radioterapia**, nesta situação é melhor que a radioterapia isolada e provoca **melhoria na sobrevida geral e no tempo de vida livre de tumor, prolongando a sobrevida e retardando a progressão sem afetar a qualidade de vida, mas ao preço de aumentar os eventos adversos precoces**. Em **GBM recorrente, a TMZ, em comparação com a quimioterapia padrão**, melhora o tempo até a progressão e pode ter benefícios na qualidade de vida sem aumentar os eventos adversos. Entretanto esse **efeito não é clinicamente relevante**. Porém é importante destacar certa **reserva nos resultados dos estudos** já que: há ressalvas ao padrão de qualidade dos estudos relativos a TMZ e radioterapia envolvem

problemas de cegamento de amostras e conflitos de interesse pois foram financiados pela indústria farmacêutica; e os resultados dos estudos TMZ e quimioterapia envolvem baseiam-se em uma única análise de grande estudo, pois o outro estudo era pequeno, com poder inadequado para detectar diferença de sobrevida. **Desta feita a literatura sugere que mais estudos sejam realizados com o poder adequado, seguindo as diretrizes do CONSORT, para a definição da eficácia e segurança do TMZ.**

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (**SUS**) publicou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (**DDT) para o tratamento do Tumor Cerebral** que descreve a cirurgia, quimioterapia padrão e radioterapia os tratamentos para os gliomas:

GLIOMA GRAU III OMS (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, ependimoma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico): **Cirurgia seguida por radioterapia. Cirurgia seguida por radioterapia associada à quimioterapia.**

GLIOMA GRAU IV OMS (glioblastoma multiforme, espongioblastoma polar, astroblastoma e gliomatose cerebral): **Cirurgia seguida por radioterapia. Cirurgia seguida por radioterapia associada à quimioterapia. Radioterapia associada à quimioterapia. Radioterapia paliativa. Quimioterapia paliativa.**

Entre as drogas quimioterápicas disponíveis no SUS para esses pacientes, estão as: nitrosureias, alquilante, como a dacarbazina, derivadas da platina, vincristina, irinotecano, cloroquina. **A opção pelo tratamento mais adequado deve ser uma decisão partilhada entre o médico, o paciente e os familiares** para uma decisão quanto ao mesmo, já que se pressupõe o **tratamento de paliação da doença, com pequeno aumento de sobrevida, sem possibilitar a cura da doença e com prejuízo da qualidade de vida.**

Vale ressaltar que as DDT visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia não restringindo às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, **considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na**

escolha da melhor opção para cada situação clínica, podendo o hospital incorporar a TMZ ao roll de suas drogas, e disponibilizá-la dentro da APAC.

Assim, diante das **evidências científicas de não existência de superioridade clinicamente significativa da TMZ versus quimioterapia** no tratamento de gliomas de alto grau, a Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS **(CONITEC) não aprovou seu uso no SUS para o tratamento adjuvante de pacientes com Gliomas de Alto Grau (III e IV).**

Conclusões: trata-se de paciente de **60 anos**, **com** diagnóstico de **gliolastoma multiforme, doença altamente agressiva e letal. Submetido a cirurgia de ressecção de lesão tempora esquerda.** Tem demanda de **temozolomida 75mg/m²/dia, durante tratamento radioterápico e posteriormente na dosagem de 200mg/m² por 12 meses.**

Os gliomas de grau IV geralmente são o GBM, tumores cerebrais que envolvem as células da ghia. Essa doença apresenta **curso rápido e prognóstico ruim, com sobrevida média de 15 meses** e o seu tratamento depende da localização, tamanho do tumor e condições clínicas do paciente. **entretanto independente. Envolve cirurgia, radiotrapia e quimioterapia que podem prolongar a sobrevida. O tratamento não é isento de efeitos adversos e cabe ao médico, paciente e familiares a decisão se o aumento de sobrevida com prejuízo da qualidade de vida é desejável.**

A temozolomida (TMZ) Temodal®, é uma droga antineoplásica oral, relacionado a um antineoplásico clássico, a dacarbazina. Os estudos disponíveis, a despeito de suas limitações, **revelaram haver equivalência terapêutica da TMZ versus quimioterapia padrão com dacarbazina, da qual o paciente ainda não fez uso.**

A droga TMZ não foi aprovada pela CONITEC para uso no SUS no tratamento adjuvante de pacientes com **Gliomas de Alto Grau (III e IV). No SUS o tratamento padrão** para esse tipo de tumor **é quimioterapia padrão associada à radioterapia, usada para aumentar a sobrevida do paciente.**

Vale ressaltar que **apesar das inovações** que aconteceram nas últimas décadas, **em técnicas cirúrgicas, radioterápicas e do desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos os glioblastomas, em especial os de alto grau, permanecem doenças fatais pois apresentam, como citado pela médica assistente, alta agressividade e letalidade.**

IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Aprova Portaria SAS/MS nº 599, de 26 de junho de 2012. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto. Brasília, 2012. 13 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/ images/Protocolos/DDT/Tumor_CerebralAdulto.pdf.

2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde e Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de recomendação nº 104. Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau. Brasília, Setembro/2014. 34p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf.

3. Parasramka S, Talari G, Rosenfeld M, Guo J, Villano JL. Procarbazine, lomustine and vincristine for recurrent high-grade glioma. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2017, Issue 7. Art No: CD011773. Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011773.pub2/ep df/full.

4. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. **Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2013, Issue 4. Art No: CD007415. Disponível em: https://www.cochranelibary.com./cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007415.pub2/epd/full.

V – DATA:

21/10/2019 NATJUS - TJMG