

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Maria Isabela Freire Cardoso

PROCESSO Nº.: 50030129020228130433

CÂMARA/VARA: 1ª Unidade Jurisdicional - 2º JD

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: D. H. G. B.

IDADE: 43 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento TEMOZOLOMIDA 200MG/M² (400 MG)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C71

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Diagnóstico de Glioma difuso de baixo grau (CID C71), de alto, risco, submetido à ressecção cirúrgica parcial em 30/09/21

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 45.171, 46.530, 60.261, 63.456

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003285

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Requisito informações acerca do medicamento pretendido, a patologia apresentada, bem como sobre o tratamento prescrito e competência do ente federativo para o seu fornecimento.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 15/10/2021, 18/11/2021, 10/12/21, 14/12/2021, 17/01/2022, 18/01/2022, trata-se de DHGB, **43 anos** apresentando crises convulsivas, **sendo diagnosticado glioma infiltrativo IDH-mutante**, oligodendrioglioma infiltrativo IDH-mutante grau II, **baixo grau (CID C71)**. **Submetido a microcirurgia com ressecção cirúrgica parcial da lesão** em 30/09/2021, por impossibilidade de ressecção completa. Submetido a **radioterapia de 06/12/21 a 17/01/22** (30 sessões).

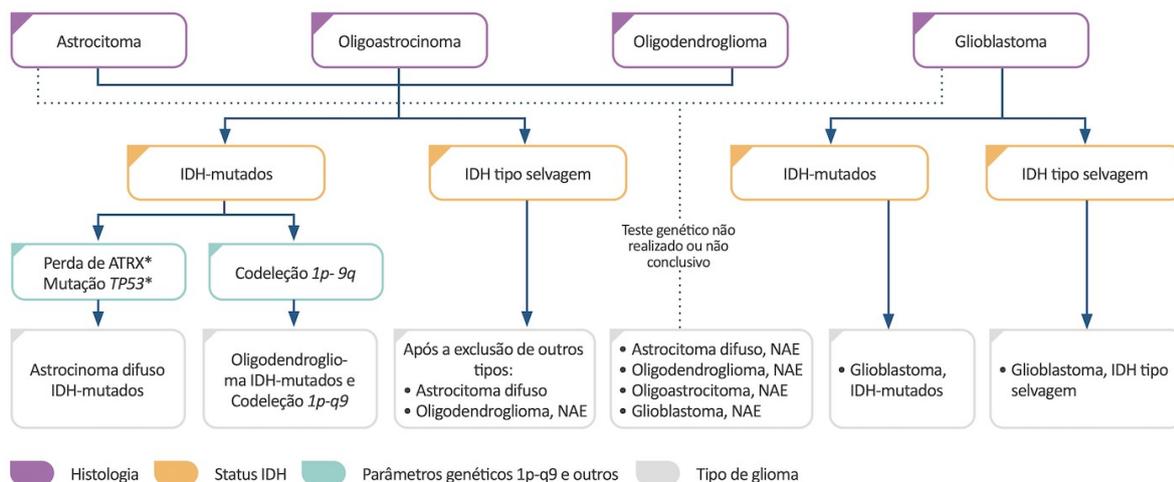
Indicado tratamento quimioterápico com **Temozolomida**, 400mg a cada 4 semanas, por **12 ciclos após termino da radioterapia**. **Necessita de início urgente da medicação devido a possibilidade de progressão da doença e deteriorização do estado geral.**

Os tumores cerebrais podem ser benigno ou maligno, primários (derivar do próprio tecido cerebral) ou secundário (metástase). **Os tumores cerebrais primários são neoplasias malignas originárias de células de sustentação do tecido nervoso.** São raros e correspondem a 2% de todos os cânceres. Sua **letalidade, depende do grau de agressividade, e da localização e quanto mais agressivo maior é a mortalidade.** Entre os tipos existentes, **o glioma originário das células da glia, astrócitos e oligodendrócitos é o mais comum.** São classificados de acordo com a World Health Organization (WHO), segundo sua similaridade histopatológica com as células do SNC, que tem importante diferença na agressividade do tumor, em quatro graus diferentes considerando o aspecto infiltrativo, o o potencial de proliferação e de crescimento:

- Grau I: Lesões não infiltrativas, com baixo potencial proliferativo, sem atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose;
- **Grau II: Lesões em geral infiltrativas, com atipias nucleares e baixo índice mitótico, sem proliferação endotelial ou necrose;**
- Grau III: Lesões infiltrativas, com dois critérios presentes, em geral atipias nucleares e alto índice mitótico;
- Grau IV: Lesões infiltrativas, com três ou quatro critérios presentes.

Os gliomas apresentam marcadores genético-moleculares relacionados ao seu diagnóstico de gliomas a saber codelecção 1p/19q, mutações no gene da isocitrato desidrogenase (IDH) 1 e 2 e metilação de MGMT. **Mutações no gene da IDH 1 e 2 são marcadores de gliomas de baixo grau.** Quando identificadas em indivíduos com grau III indicam prognóstico favorável. **A metilação do MGMT apresenta valor prognóstico e preditivo de resposta à quimioterapia.**

Classificação da OMS) de gliomas astrocíticos e oligodendrioglias



Classificação do Tumor	Grau do Tumor	Definição* ou aspectos característicos genéticos moleculares
Astrocitoma difuso, IDH-mutados II	II	Astrocitoma difuso, IDH-mutados II
Astrocitoma difuso, IDH tipo selvagem	II	Sem mutação IDH1/2
Astrocitoma anaplásico, IDH-mutados	III	Mutação IDH1/2 *, mutação TP53, mutação ATRX
Astrocitoma anaplásico, IDH- selvagem	III	Sem mutação IDH1/2
Glioblastoma, IDH-mutados	IV	Mutação IDH1/2 *, mutação TP53, mutação ATRX
Glioblastoma, IDH tipo selvagem	IV	Sem mutação IDH1/2, mutação promotora TERT
Glioblastoma, NA	IV	Teste genético não realizado ou não conclusivo
Glioma difuso da linha mediana, H3 K27M mutado	IV	Mutação H3 K27M *

* Alterações que definem a entidade de classificação da OMS são marcadas por um asterisco; IDH: fosfato-desidrogenase; ATRX: síndrome alfa talassemia / retardo mental ligada ao X; NAE: não anteriormente especificados;

A avaliação inicial compreende minuciosa história clínica, exame clínico neurológico detalhado e exames de neuroimagem, já que, em

geral, suas queixas são inespecíficas de aumento da pressão hipertensão intracraniana. A extensão, localização, do tumor, relação com efeito de massa ou de edema cerebral são determinados por tomografia computadorizada contrastada, **complementada por** ressonância nuclear magnética e espectroscopia/perfusão, quando disponíveis. O diagnóstico definitivo é firmado pelo estudo histopatológico obtido de peças de biópsias estereotáxica ou a céu aberto e de cirúrgicas naqueles candidatos ao tratamento cirúrgico.

O curso da doença, é rápido, o prognóstico ruim e o seu tratamento depende da localização, tamanho do tumor e condições clínicas do paciente, entretanto independente. Na abordagem terapêutica os pacientes devem ser avaliados e o plano de tratamento determinado por uma equipe multidisciplinar especializada, incluindo a neurocirurgia, oncologia, radioterapia, patologia e neuroradiologia. O desafio nesse tipo de câncer é que, apesar das inovações em técnicas cirúrgicas e radioterápicas e do desenvolvimento de novas drogas antineoplásicas 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 sobrevivência mediana para pacientes com oligodendroglioma, descrita nos EUA é de 7,2 anos. Além de existir uma correlação entre idade e histologia tumoral, pacientes jovens tendem a apresentar lesões de baixo grau associadas à localização de acesso cirúrgico mais favorável e se apresentarem oligossintomáticos. Com esses fatores, uma conduta conservadora após a cirurgia pode ser levada em conta. Pacientes idosos, com lesão residual após a cirurgia e com sintomas progressivos geralmente necessitam de uma terapia imediata mais agressiva, como radioterapia adjuvante ou mesmo sua associação com quimioterapia.

Cuidados gerais são prescritos nestes pacientes como o uso de corticosteroides em pacientes com aumento da pressão intracraniana

ou na presença de déficits neurológicos associados ao edema; antiepiléticos em pacientes com convulsões; no entanto, o uso profilático de anticonvulsivantes e anticoagulantes diante de suspeita de tromboembolismo. O tratamento dos gliomas de baixo grau são utilizadas várias modalidades terapêuticas, de forma isolada ou combinada. A cirurgia é o tratamento de escolha. A cirurgia objetiva remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação do tecido normal adjacente e das funções neurológicas. Assim deve ser máxima, desde que a função neurológica não seja comprometida pela extensão da ressecção, já que confere valor prognóstico. Eventualmente, a localização do tumor em áreas cerebrais nobres permite apenas a citorredução ou biópsia da lesão. Os fatores relacionados ao paciente, ao tumor e ao tipo de ressecção realizada, interferem no prognóstico e na terapia adjuvante. Doentes com hidrocefalia podem necessitar ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal para paliação de sintomas. Pacientes selecionados para **terapia pós-operatória imediata** devem receber radiação e quimioterapia sequencial. A radioterapia e quimioterapias são relacionadas ao tratamento paliativo. Dentre as principais condutas adjuvantes à cirurgia em pacientes portadores de gliomas de alto grau, a radioterapia desempenha papel central no tratamento paliativo do tumor e na doença inicialmente inoperável, residual ou recorrente. Pode também ser utilizada como “resgate”, na comprovada evolução da doença radiológica, piora neurológica ou mesmo na documentação de transformação maligna. Controvérsias em relação à radioterapia em casos de glioma de baixo grau envolvem o momento ideal de sua aplicação e sua dose. Recomenda-se a radioterapia adjuvante, na dose de 50,4 Gy a 54 Gy com frações de 1,8Gy/dia, 5 dias/semana; **imediatamente após a cirurgia, nos gliomas de baixo grau operados com as seguintes características:**

- **Idade maior que 40 anos;**
- **doença recorrente ou em progressão;**

- **tu**
mores com diâmetro maior que 6 cm;
- **pe**
rsistência ou progressão de sintomas ou sinais neurológicos;
- **lesões que crescem na região da linha média.**

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.**

De uma forma geral **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, geralmente **envolvendo o uso de nitrosureias** (carmustina ou lomustina), **alquilantes** (procarbazina, dacarbazina ou temozolomida), **derivados da platina** (cisplatina ou carboplatina), **vincristina, teniposíido, hidroxiureia, cloroquina, bevacizumabe e irinotecano se mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas cerebrais grau III ou IV.** O regime mais utilizado é **uma combinação de procarbazina, lomustina e vincristina (PCV) em combinação com radioterapia.** Nos tumores de baixo grau **pacientes selecionados para terapia pós-operatória imediata devem receber radiação e quimioterapia sequencial.** Estudos que avaliaram a combinação de radioterapia, na dose de 54 Gy em 30 frações, e quimioterapia com PCV em seis ciclos, **mostraram maior sobrevida global após dois anos e maior sobrevida livre de progressão tumoral em 2, 5 e 10 anos.** Ainda **não está claro o papel da temozolomida (TMZ) na quimioterapia de gliomas de baixo grau e não existem estudos que comparem diretamente a TMZ com o esquema PCV.** Estudos de longo

prazo não evidenciaram aumento de sobrevida nem da qualidade de vida dos pacientes tratados com radioquimioterapia com TMZ em relação àqueles somente submetidos à radioterapia. No entanto, nos últimos anos, a TMZ tem sido preferida pela facilidade de seu uso e melhor tolerância pelos pacientes. Dessa forma, sugere-se o uso de TMZ quando o perfil de segurança e dificuldades de acesso ao regime PVC não permitirem a sua administração. No glioma de alto grau recorrente o uso de nitrosureia (carmustina ou TMZ), inclusive re-exposição a TMZ em dose protraída ou mesmo combinações de bevacizumabe, com quimioterapia (lomustina e irinotecano) está indicado. Pacientes que apresentaram metilação da enzima MGMT evidenciaram benefício maior com a utilização da TMZ.

No Sistema Único de Saúde (SUS), as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento do Tumor Cerebral preconiza cirurgia, radioterapia e quimioterapia de acordo com o caso. O uso de drogas como corticóides, antiepilépticos e anticoagulantes é indicado, respectivamente na presença de edema cerebral, convulsões e suspeita de tromboembolismo.

A TMZ, é uma droga antineoplásica oral, relacionado a um antineoplásico clássico, a dacarbazina da qual se diferencia que por ser convertida ao antineoplásico clinicamente ativo (monometil-triazenoimidazol carboxamida, MTIC) no plasma sem necessidade de metabolização hepática como a dacarbazina. Segundo a ANVISA possui indicação para o tratamento de pacientes com: glioblastoma multiforme (GMF) recém-diagnosticado, em tratamento associado à radioterapia, e posteriormente seguido de tratamento de monoterapia com TMZ isoladamente, para tumores cerebrais como glioma maligno, GMF ou astrocitoma anaplásico, recidivados ou com progressão após tratamento padrão e no melanoma maligno metastático. Há evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da TMZ para tratamento principalmente de gliomas de alto Grau (estádios III e IV)

vem de ensaios clínicos randomizados (ECR), com poucas evidências do seu uso nos de baixo grau. Em ECR sobre TMZ em associação à radioterapia para gliomas de alto grau, este tratamento mostraram ser ativo quando comparado com placebo; eficácia comparável da TMZ e do esquema PCV para doentes com gliomas de alto grau ou com astrocitoma anaplásico. Assim os resultados mostraram que a TMZ não aumenta a sobrevida geral de modo significativo se comparada a quimioterapia padrão. 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, retardando a progressão sem afetar a qualidade de vida e com eventos adversos. Entretanto, inexistem evidências de que TMZ seja mais segura ou eficaz que outra terapia antineoplásica associada à radioterapia nos gliomas malignos.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) publicou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento do Tumor Cerebral com objetivo de orientar o que é válido e não válido técnico-cientificamente, com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais. No caso dos tumores cerebrais as DDT descrevem a cirurgia, quimioterapia padrão e radioterapia os tratamentos para os gliomas. 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, já que se pressupõe tratamento de palição da doença, com pequeno aumento de sobrevida, sem possibilitar a cura da doença e com prejuízo da qualidade de vida. 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).

Vale ressaltar que as DDT para o tratamento do Tumor Cerebral orientam que doentes adultos com diagnóstico de neoplasia maligna cerebral devem ser preferencialmente atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia e minimamente naqueles com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o monitoramento clínico necessário. A associação de cirurgia, quimioterapia padrão e radioterapia são o tratamento padrão que podem variar de acordo com cada caso. A opção pelo tratamento mais adequado deve ser uma decisão compartilhada entre o médico, o paciente e os familiares para uma decisão quanto ao mesmo. Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04, Subgrupo 03) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID para a respectiva neoplasia maligna, Sistema de Gerenciamento (SIGTAP). De modo geral o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam e nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais/usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, são os responsáveis pelo fornecimento de drogas oncológicas que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o procedimento respectivo do SUS. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins

lucrativos. 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. DDT dos tumores cerebrais, sugere que nos últimos anos, a TMZ tem sido preferida pela facilidade de seu uso e melhor tolerância pelos pacientes. Dessa forma, sugere-se o uso de TMZ quando o perfil de segurança e dificuldades de acesso ao regime PVC não permitirem a sua administração. No glioma de alto grau recorrente o uso de nitrosureia (carmustina ou TMZ), inclusive re-exposição a TMZ em dose protraída ou mesmo combinações de bevacizumabe, com quimioterapia (lomustina e irinotecano) está indicado.

Conclusões: trata-se de paciente de **43 anos** com crises convulsivas e **diagnostico de glioma infiltrativo IDH-mutante**, oligodendrioglioma infiltrativo IDH-mutante grau II, **baixo grau**. **Submetido a microcirurgia com ressecção cirúrgica parcial da lesão em 30/09/2021**, por impossibilidade de ressecção completa e a **radioterapia de 06/12/21 a 17/01/22 (30 sessões)**. **Indicado tratamento quimioterápico com Temozolomida, 400mg, a cada 4 semanas, por 12 ciclos** após termino da radioterapia. **Necessita urgente inicio da medicação, pela possibilidade de progressão da doença e deteriorização do estado geral.**

Os tumores cerebrais primários são um conjunto de neoplasias malignas originárias de células de sustentação do tecido nervoso. Sua letalidade depende da localização e do grau de agressividade e os originários das células da glia, astrócitos e oligodendrócitos são os mais comum. São classificados de acordo com WHO, segundo a sua similaridade histopatológica, que associa-se a sua agressividade em 4 graus, sendo o grau I e II de baixo grau e os III e IV de alto-grau.

O tratamento envolve cirurgia, radioterapia 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 TMZ, é uma droga antineoplásica oral, relacionado a dacarbazina. Conforme as DDT do SUS, inexistente demonstração de que a TMZ seja mais segura ou eficaz que outra terapia antineoplásica associada à radioterapia para gliomas malignos e não há evidência de qualidade para sua indicação nos gliomas de baixo grau em relação a quimioterapia padrão. Os estudos disponíveis, a despeito de suas limitações, revelaram haver equivalência terapêutica da TMZ versus quimioterapia padrão, da qual o paciente ainda não fez uso. DDT dos tumores cerebrais, sugere que nos últimos anos, a TMZ tem sido preferida pela facilidade de seu uso e melhor tolerância pelos pacientes. Dessa forma, sugere-se o uso de TMZ quando o perfil de segurança e dificuldades de acesso ao regime PVC não permitirem a sua administração. A DDT dos tumores cerebrais, sugere que nos últimos anos, a TMZ tem sido preferida pela facilidade de seu uso e melhor tolerância pelos pacientes. Dessa forma, sugere-se o uso de TMZ quando o perfil de segurança e dificuldades de acesso ao regime PVC não permitirem a sua administração. No glioma de alto grau recorrente o uso de nitrosureia (carmustina ou TMZ), inclusive re-exposição a TMZ em dose protraída ou mesmo combinações de bevacizumabe, com quimioterapia (lomustina e irinotecano) está indicado.

Vale ressaltar que:

- **esta** indicação não tem possibilidade de cura sendo a indicação desta modalidade;
- **A**s 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.**

IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Tumor Cerebral no Adulto. Brasília, 2020. 305p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/20201218_pcdt_tumor_cerebral_em_adulto_isbn.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. Faculdade de Farmácia UFMG. Departamento de Farmácia Social. Centro de Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Parecer técnico-científico PTC 05/2012. Eficácia e segurança de temozolamida no tratamento de astrocitoma de baixo grau Belo Horizonte, 2012 39p. Disponível em: <http://www.cates.org.br/eficacia-e-seguranca-de-temozolomida-no-tratamento-de-astrocitoma-de-baixo-grau/>
4. 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/pdf/full>.
5. 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.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007415.pub2/epd/full>.

V – DATA:

06/02/2023

NATJUS - TJMG