

Data: 21/02/2014

NOTA TÉCNICA /2014

Solicitante Ilmo Dr Fernando de Moraes Mourão
Juiz de Direito

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Processo número: 0042.14.00611-7

TEMA: TEMOZOLOMIDA PARA TRATAMENTO DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	3
1.1. CONTEXTO	3
1.2. CONCLUSÕES.....	3
1.3. RECOMENDAÇÃO	4
2. CONTEXTO(1).....	5
2.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(2)	6
2.2. PREÇO	Erro! Indicador não definido.
3. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(3-10).....	7
4. CONCLUSÕES	9
4.1. RECOMENDAÇÃO	10
5. BIBLIOGRAFIA	11

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

“Sirvo-me da presente mensagem eletrônica, na qualidade de Juiz de Direito da 1ª Vara da Comarca de Arcos, para expor e solicitar o que se segue:

Em atenção à Recomendação da Desembargadora Vanessa Verdolim Hudson Andrade, Presidente do Fórum Permanente da Saúde, recomendou-se aos juízes de direito que entrassem em contato com o NATS-UFMG, para obter informações técnicas prévia acerca dos medicamentos e procedimentos disponibilizados.

Nesta data, distribuiu-se perante a 1ª Cível/Lei 12.153/09 da Comarca de Arcos Ação de Obrigação de Fazer (0042.14.00611-7) com pedido liminar em face do Município de Arcos e do Estado de Minas Gerais, na qual o requerente pretende a condenação dos entes públicos a fornecê-lo o seguinte medicamento: “TEMOZOLOMIDA (nome comercial TEMODAL)”.

Na citada ação, o requerente afirma que pleiteou o fornecimento do medicamento junto à Secretaria de Saúde do Município de Arcos, mas não obteve resposta favorável, inclusive com informação de que o medicamento não consta na relação de medicamentos fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde.

Como há pedido de tutela antecipada para ser apreciado, solicito que informe a este juízo quais medicamentos possuem propriedades terapêuticas semelhantes ao acima mencionado e se respondem positivamente ao problema de saúde do requerente, classificado como “câncer cerebral – glioblastoma multiforme”, bem como prestar as informações que entender relevantes para o presente caso.”

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTO

Os tumores do cérebro representam apenas 1,5% de todos os cânceres, 55% deles ocorrem em homens. Com prognóstico ruim, aproximadamente 29% dos pacientes sobrevivem um ano após o diagnóstico e apenas 13% sobrevivem por cinco anos. O glioma é a forma mais comum do câncer primário do cérebro. Suas manifestações compreendem o astrocitoma anaplásico ou grau III, que compreende 30 a 35% dos gliomas malignos e o glioblastoma multiforme, também chamado de astrocitoma grau IV, que compreende 40 a 45%, além do oligodendroma, que compreende 5 a 15% dos tumores.

A mediana de sobrevida dos pacientes com glioblastoma multiforme é de 5 a 12 meses. Para o astrocitoma anaplásico, entre 11 a 36 meses.

O glioblastoma com componentes PNET (*primitiveneuroectodermal tumor like*) é uma variante rara do glioblastoma.

1.2. CONCLUSÕES

- **O glioblastoma multiforme apresenta prognóstico sombrio. Quando o tumor pode ser ressecado cirurgicamente, essa é a melhor opção terapêutica, conferindo algum ganho de sobrevida.**
- **Não há estudos que comprovem que a temozolomida seja mais segura ou eficaz que a dacarbazina, ou outra terapia antineoplásica associada à radioterapia (terapias financiadas pelo SUS).**
- **Portanto, não há benefícios em se utilizar a temozolomida em detrimento de alternativas disponíveis no SUS**

1.3. QUESITOS ESPECÍFICOS

a) Dentro da divisão estabelecida pelo SUS, qual o ente público responsável diretamente pelo fornecimento do medicamento/suplemento?

A temozolomida não é fornecida pelo SUS.

b) O medicamento/suplemento é autorizado pela ANVISA?

Sim.

c) No caso do medicamento/suplemento não ser fornecido, há medicamentos/suplementos similares que são fornecidos pelo SUS?

O tratamento principal de um tumor cerebral é a cirurgia ou a radioterapia (isolada ou associada à cirurgia), tratamento este que depende da idade e condições clínicas do doente; do tipo celular, grau de diferenciação e extensão do tumor; e da finalidade terapêutica em questão. A quimioterapia tem sido utilizada para tratamento de alguns tipos de tumores cerebrais, como os gliomas de alto grau, sendo os medicamentos mais utilizados, de forma isolada ou associada, as nitrosuréias (como a carmustina-BCNU, lomustina-CCNU, procarbazina e hidroxiuréia – a temozolamida integra a mesma classe farmacológica destes medicamentos), cisplatina, carboplatina, vincristina, prednisona, 5-fluoro-uracila, misonidazol, etoposido, ciclofosfamida, dactinomicina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, dibromodulcitol, dentre outros. Os esquemas quimioterápicos mais utilizados são: a lomustina (CCNU, uma nitrossuréia) isolada; a associação de procarbazina, CCNU e vincristina (PCV); a dactinomicina mais vincristina; e esquemas que contêm nitrosuréias ou compostos de platina (cisplatina ou carboplatina).

A temozolamida (TMZ) é um medicamento antineoplásico introduzido recentemente para uso nesta condição clínica, não havendo demonstração de eficácia comparativa superior ou melhor tolerância, que os citados tratamentos de uso consagrado fornecidos pelas Unidades de assistência em alta complexidade em oncologia (Unacons ou Cacons) habilitadas no SUS.

1.4. RECOMENDAÇÃO

O NATS, em concordância com as recomendações do Ministério da Saúde, não recomenda o uso da temozolomida para o tratamento do glioblastoma multiforme. Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis. (PORTARIA Nº 2.439/GM DE 8 DE DEZEMBRO DE 2005)

ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2. PERGUNTA ESTRUTURADA

População: Portador de glioblastoma multiforme

Intervenção: Temozolamida

Comparação: medicamentos disponibilizados pelo SUS

Desfecho: Eficácia e segurança.

3. CONTEXTO(1)

Os tumores do cérebro representam apenas 1,5% de todos os cânceres, 55% deles ocorrem em homens. Com prognóstico ruim, aproximadamente 29% dos pacientes sobrevivem um ano após o diagnóstico e apenas 13% sobrevivem por cinco anos.

O glioma é a forma mais comum do câncer primário do cérebro. Suas manifestações compreendem o astrocitoma anaplásico ou grau III, que compreende 30 a 35% dos gliomas malignos e o glioblastoma multiforme, também chamado de astrocitoma grau IV, que compreende 40 a 45%, além do oligodendroma, que compreende 5 a 15% dos tumores.

A mediana de sobrevida dos pacientes com glioblastoma multiforme é de 5 a 12 meses. Para o astrocitoma anaplásico, entre 11 a 36 meses.

Os glioblastomas malignos estão entre os cânceres mais agressivos, produzindo frequentemente incapacidade progressiva e morte. São de difícil diagnóstico e tratamento. Seu pico de incidência ocorre na infância e entre os 50 e 60 anos de idade. Os gliomas malignos, tumores cerebrais rapidamente progressivos, são divididos em anaplásicos (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico) e glioblastomas (GBM), de acordo com suas características histopatológicas.

Sua natureza infiltrativa torna a ressecção completa da lesão virtualmente impossível. Os gliomas malignos têm seu melhor manejo com a abordagem combinada de radioterapia pós-operatória e quimioterapia adjuvante, após a cirurgia inicial.

No Brasil, segundo dados do INCA, a incidência de tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) foi de 6,96/100 000 habitantes em SP entre 2001 e

2005. O glioblastoma é o tumor primário do SNC mais frequente em adultos. A mediana de sobrevida é, geralmente, menor que um ano desde o diagnóstico, e a maioria dos pacientes (90% a 95%) evoluirá para óbito em dois anos.

3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(2)

3.1.1. PRINCÍPIO ATIVO: TEMOZOLAMIDA(4)

Nome de marca: Temodal®

Apresentação: cápsulas 5 mg, 20 mg, 100 mg ou 250 mg é apresentado em frascos contendo 5 cápsulas.

Princípio de ação: é um agente alquilante imidazotetracênico, com atividade antitumoral, que sofre transformação química rápida na circulação sistêmica em pH fisiológico, formando o composto ativo MTIC (monometil-triacenoimidazol-carboxamida). Considera-se que a citotoxicidade do MTIC seja decorrente principalmente da alquilação na posição O6da guanina, ocorrendo também alquilação adicional na posição N7.

3.1.2. POSOLOGIA

Para o tratamento de glioblastoma multiforme recém-diagnosticado, TEMODAL deve ser administrado por via oral na dose de 75 mg/m² ao dia por 6 semanas (42 dias), concomitantemente à radioterapia (60 Gy administrados em 30 frações) seguida de administração adjuvante de temozolomida por 6 ciclos.

3.1.3. PREÇO(5)

Produto	Apresentação	Preço
TEMODAL	100 MG CAP EST FR VD AMB X 5	R\$3.460,06

Na dose solicitada de 350 mg/dia por 5 dias, o custo do ciclo de tratamento seria aproximadamente R\$12.000,00.

Considerando a dose recomendada de 150 mg/m² por ciclo, podendo ser elevada para até 200 mg/dia se não houver efeito toxico proibitivo e considerando que a mulher brasileira tem, em média, 1,7 m² de superfície corporal, a dose preconizada ficaria entre 250 e 340 mg/dia durante 5 dias.

O tratamento por seis meses (média nos estudos) custaria R\$72.000,00.

Da sua disponibilização no SUS

Orientações do Ministério da Saúde para tratamento de câncer cerebral.

A PORTARIA Nº 599, DE 26 DE JUNHO DE 2012 DO MINISTÉRIO DA SAÚDE aprovou as DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA CÂNCER CEREBRAL NO ADULTO.^a

A portaria prevê 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 seu monitoramento clínico.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos 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 medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. 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.

4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(3–10)

O tratamento principal de um tumor cerebral é a cirurgia ou a radioterapia (isolada ou associada à cirurgia), tratamento este que depende da idade e condições clínicas do doente; do tipo celular, grau de diferenciação e extensão do tumor; e da finalidade terapêutica em questão.

^aMinistério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. PORTARIA Nº 599, DE 26 DE JUNHO DE 2012, Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0599_26_06_2012.html; acesso em 19/12/2013.

A quimioterapia tem sido utilizada para tratamento de alguns tipos de tumores cerebrais, como os gliomas de alto grau, sendo os medicamentos mais utilizados, de forma isolada ou associada, as nitrosuréias (como a carmustina-BCNU, lomustina-CCNU, procarbazina e hidroxiuréia – a temozolamida integra a mesma classe farmacológica destes medicamentos), cisplatina, carboplatina, vincristina, prednisona, 5-fluoro-uracila, misonidazol, etoposido, ciclofosfamida, dactinomicina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, dibromodulcitol, dentre outros. Os esquemas quimioterápicos mais utilizados são: a lomustina (CCNU, uma nitrossuréia) isolada; a associação de procarbazina, CCNU e vincristina (PCV); a dactinomicina mais vincristina; e esquemas que contêm nitrosuréias ou compostos de platina (cisplatina ou carboplatina). A aplicação da temozolamida (TMZ) no tratamento dos tumores cerebrais tem sido objeto de estudos clínicos nos últimos anos.

Os estudos mostraram que a temozolomida é tão eficaz quanto à nitrosuréias no tratamento do glioma de alto grau. Porém, a mudança de conduta na indicação da temozolamida (TMZ) em substituição às nitrosuréias baseou-se em ensaios que não compararam as duas drogas. A metanálise que avaliou a nitrosuréia mostrou ganho de sobrevida com essa droga de dois meses. O mesmo período de ganho mediano de sobrevida foi observado na metanálise que avaliou a TMZ.

No estudo retrospectivo comparando as duas drogas, apesar da diferença no período analisado, os autores concluíram que o ganho de sobrevida para o grupo tratado com TMZ provavelmente deveu-se mais às terapias de resgate disponíveis mais recentemente que à TMZ propriamente dita. Podemos também questionar se a técnica cirúrgica, instrumentais e suporte de terapia intensiva também não podem ter auxiliado no resultado de melhor sobrevida para os pacientes submetidos à cirurgia durante a última década, comparados com aqueles submetidos a cirurgias há duas décadas.

Finalmente, o estudo comparando as duas drogas head-to-head para doença recorrente não mostrou benefícios para a TMZ em relação às nitrosuréias em termos de qualidade de vida e de sobrevida livre de doença, com perfil de tolerância semelhante.

No único estudo clínico de fase 3 publicado com temozolomida, este tratamento foi comparado com placebo, em associação à radioterapia para

gliomas de alto grau. No estudo, a proporção de sobreviventes em 5 anos (9,8%) foi significativa, porém de magnitude similar à observada anteriormente com radioterapia isolada (15,0%) ou associada à carmustina (22,0%) no estudo RTOG 7401/ECOG 1374.

Não há demonstração de que a temozolomida seja mais segura ou eficaz que a dacarbazina, ou outra terapia antineoplásica associada à radioterapia, para doentes com gliomas grau III ou IV.

Um ensaio clínico randomizado^b que comparou temozolomida com procarbazina em pacientes com glioblastoma multiforme recorrente. Todos os pacientes haviam recebido radioterapia e dois terços quimioterapia com nitrosureia. Não houve ganho de sobrevida estatisticamente significativo. Como não se utiliza procarbazina isoladamente no tratamento da doença, o estudo apresenta uma falha metodológica grave ao comparar o tratamento com temozolomida com um tipo de tratamento que não é aquele usado na prática clínica.^c

Em 2010, Brada et al^d publicaram estudo comparando temozolomida com o tratamento padrão PCV (procarbazina, lomustina e vincristina). Também não foi encontrado ganho de sobrevida.

5. CONCLUSÕES

- **O glioblastoma multiforme apresenta prognóstico sombrio. Quando o tumor pode ser ressecado cirurgicamente, essa é a melhor opção terapêutica, conferindo algum ganho de sobrevida.**
- **Não há estudos que comprovem que a temozolomida seja mais segura ou eficaz que a dacarbazina, ou outra terapia antineoplásica associada à radioterapia, para doentes com gliomas grau III ou IV. Terapias financiadas pelo SUS.**
- **Portanto, não há benefícios em se utilizar a temozolomida em detrimento de alternativas disponíveis no SUS.**

^b Br J Cancer 2000; 83:588

^c NICE Technology Appraisal Guidance – No.23, disponível em <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11421/32164/32164.pdf>, acesso em 19/12/2013

^d J Clin Oncol 2010; 28:4601-4608

5.1. RECOMENDAÇÃO

O NATS, em concordância com as recomendações do Ministério da Saúde, não recomenda o uso da temozolomida para o tratamento do glioblastoma multiforme. Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis. (PORTARIA Nº 2.439/GM DE 8 DE DEZEMBRO DE 2005)

6. BIBLIOGRAFIA

1. TEMOZOLOMIDA NA TERAPIA DE TUMORES CEREBRAIS. Minist da Saude [Internet]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/notacgmac_temozolomida.pdf
2. Bula Temodal. Available from: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26245-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26245-1-0].PDF)
3. Stewart L, Burdett S. Chemotherapy for high-grade glioma. (Cochrane Database of Systematic Reviews). In: The Cochrane Library, n.4, 2009. Oxford: Update Software. CD003913.
4. Batchelor T. Adjuvant chemotherapy for malignant gliomas. Version 19.1 [last literature review jan 2011]. [Acesso em 19 jun 2011]. Disponível em: www.uptodate.com.
5. Instituto Nacional do Cancer – INCA. Distribuição das taxas de incidência, ajustadas por idade*, segundo o RCBP e período de referência. [Acesso em 19 jun 2011]. Disponível em http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs/taxa_neoplasias/Parte4_58_regis.
6. Lamers LM, Stupp R, van den Bent MJ, Al MJ, Gorlia T, Wasserfallen JB, et al. Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: a report from the EORTC 26981/22981 NCI-C CE3 Intergroup Study. *Cancer* 2008; 112.
7. Hart MG, Grant R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomide for high grade glioma. (Cochrane Database of Systematic Review). In: The Cochrane Library, n.6, 2011. Oxford: Update Software. CD007415.
8. Vinjamuri M, Adumala RR, Alaha R, Hobbs GR, Crowell EB Jr. Comparative analysis of temozolomide (TMZ) versus 1,3-bis (2-chloroethyl)-1nitrosurea (BCNU) in newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) patients. *J Neurooncol*. 2009; 91:221-5.
9. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2010; 28(30): 4601-8.
10. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, et al European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy .