

**Data: 19/05/2017**

**NT 21/2017**

**Solicitante: Desembargador José Marcos Vieira**

**NÚMERO DO PROCESSO: 1.0035.14.018471-0/002**

**16 Câmara Cível da Comarca de Uberlândia/MG**

<b>Medicamento</b>	X
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

Ré: Unimed Uberlândia-Cooperativa de trabalho médico Ltda.

## **Tema: CARMUSTINA PARA GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

---

1- Demanda.....	2
2- Contexto.....	3
3- Pergunta estruturada.....	7
4- Descrição da tecnologia solicitada .....	7
5- Revisão da literatura .....	8
6- Discussão.....	9
7- Recomendação .....	9
Referências .....	9

## 1- Demanda



Poder Judiciário do Estado de Minas Gerais  
Tribunal de Justiça



Nº 1.0035.14.018471-0/002



APELAÇÃO CÍVEL  
Nº 1.0035.14.018471-0/002  
APELANTE(S)  
APELADO(A)(S)  
SUBSTITUÍDO PRC

16ª CÂMARA CÍVEL  
ARAGUARI  
UNIMED UBERLÂNDIA - COOPERATIVA  
REGIONAL DE TRABALHO MÉDICO LTDA  
MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DE MINAS  
GERAIS

### DESPACHO

Vistos.

Ao Cartório, para que digitalize os Autos e envie o correspondente arquivo ao Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – NATS do Hospital das Clínicas da UFMG, para que se manifeste acerca do caráter experimental do tratamento requerido ao Autor (medicamentos Becenun e Kytril).

Deverão ser enviadas cópias eletrônicas das f. 32/40-TJ e f. 118/132-TJ.

Os documentos deverão ser encaminhados ao endereço eletrônico [natssauda@gmail.com](mailto:natssauda@gmail.com), com solicitação de confirmação de recebimento e previsão de resposta, de tudo certificando o Cartório.

Publique-se, intime-se.

Belo Horizonte, 11 de maio de 2017.

**DES. JOSÉ MARCOS RODRIGUES VIEIRA**  
**Relator**

Documento assinado eletronicamente, Medida Provisória nº 2.200-2/2001 de 24/08/2001.

Signatário: Desembargador JOSE MARCOS RODRIGUES VIEIRA, Certificado:  
77AEAA25CBB880A3941B1F33EAD7BD25, Belo Horizonte, 11 de maio de 2017 às 15:26:06.  
Verificação da autenticidade deste documento disponível em <http://www.tjmg.jus.br> - nº verificador:  
100351401847100022017515522

Fl. 1/2

Número Verificador: 100351401847100022017515522

## 2- Contexto

Trata-se de paciente de 37 anos, portador de glioblastoma multiforme tratado, inicialmente, com ressecção cirúrgica e radioterapia em 2010. Mas, o tumor recidivou, sendo feita quimioterapia paliativa de primeira linha com temozolamida. Após quatro ciclos, houve nova progressão com piora dos sintomas neurológicos. O médico assistente, assim, solicitou tratamento com bevacizumabe + irinotecano sob justificativa de obter nova resposta, controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente, anexando ao pedido estudo publicado em 2009.

## RELATÓRIO MÉDICO



### Relatório Médico

O paciente acima tem 37 anos e diagnóstico de **Glioblastoma Multiforme (astrocitoma GIV)** recidivado após ressecção cirúrgica e radioterapia exclusiva em 2010. Foi realizado, portanto, tratamento sistêmico de 1<sup>a</sup> linha com Temodal (temozolamida) e, após 04 ciclos apresentou nova progressão da doença com piora dos sintomas neurológicos.

Solicitado, na ocasião, tratamento de resgate com esquema testado em estudo de fase II (anexo) e demonstrado eficácia em controle dos sintomas. O tratamento foi negado pela auditoria do plano de saúde com a justificativa de que não há estudo na literatura de melhor nível de evidência, ou seja, ensaio clínico de fase III.

Sabemos que a doença é incurável, neste momento, e que, por se tratar de doença rara, principalmente nesta faixa etária, não haverá referência bibliográfica de nível 1 de evidência, conforme exigido. O novo tratamento (anexo formulário do esquema) foi solicitado para tentativa de nova resposta, controle dos sintomas e melhora na sua qualidade de vida, visto o paciente ter apenas 37 anos e boa condição clínica geral.

Informo, novamente, que as drogas solicitadas foram testadas nesse tipo de tumor com eficácia em estudo de fase II e toxicidade tolerável (anexo referência bibliográfica). Este esquema é realizado em vários centros especializados no tratamento do câncer no Brasil

**CID: C-71.2**

Atenciosamente,  
Uberlândia, 31 de Outubro de 2014.

Rodolfo Gadia  
Oncologista Clínico  
CRM/MG 491

COT - Centro Oncológico do Triângulo Ltda.  
Av. Anselmo Alves dos Santos, 900 - Bairro Santa Mônica - CEP 38.408-150 - Uberlândia - MG  
Fone: (34) 3291-3500 - cot@cot-onco.com.br - www.cot-onco.com.br

## ESTUDO ENVIADO PELO MÉDICO ASSISTENTE

Published Ahead of Print on August 31, 2009 as 10.1200/JCO.2008.19.8721  
 The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2008.19.8721>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

### Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma

Henry S. Friedman, Michael D. Prados, Patrick Y. Wen, Tom Mikkelsen, David Schiff, Lauren E. Abrey, W.K. Alfred Yung, Niim Palveski, Martin K. Nicholas, Randy Jensen, James Vredenburgh, Jane Huang, Maxxin Zhang, and Timothy Cloughesy

#### ABSTRACT

**Purpose**  
 We evaluated the efficacy of bevacizumab, alone and in combination with irinotecan, in patients with recurrent glioblastoma in a phase II, multicenter, open-label, noncomparative trial.

**Patients and Methods**  
 One hundred sixty-seven patients were randomly assigned to receive bevacizumab 10 mg/kg alone or in combination with irinotecan 340 mg/m<sup>2</sup> or 125 mg/m<sup>2</sup> (with or without concomitant enzyme-inducing antiepileptic drugs, respectively) once every 2 weeks. Primary end points were 6-month progression-free survival and objective response rate, as determined by independent radiology review. Secondary end points included safety and overall survival.

**Results**  
 In the bevacizumab-alone and the bevacizumab-plus-irinotecan groups, estimated 6-month progression-free survival rates were 42.6% and 50.3%, respectively; objective response rates were 26.2% and 37.8%, respectively; and median overall survival times were 9.2 months and 8.7 months, respectively. There was a trend for patients who were taking corticosteroids at baseline to take stable or decreasing doses over time. Of the patients treated with bevacizumab alone or bevacizumab plus irinotecan, 46.4% and 65.8%, respectively, experienced grade ≥ 3 adverse events, the most common of which were hypertension (8.3%) and convulsion (6.0%) in the bevacizumab-alone group and convolution (13.9%), neutropenia (8.9%), and fatigue (8.9%) in the bevacizumab-plus-irinotecan group. Intracranial hemorrhage was noted in two patients (2.4%) in the bevacizumab-alone group (grade 1) and in three patients (3.8%) patients in the bevacizumab-plus-irinotecan group (grades 1, 2, and 4, respectively).

**Conclusion**  
 Bevacizumab, alone or in combination with irinotecan, was well tolerated and active in recurrent glioblastoma.

*J Clin Oncol* 27: © 2009 by American Society of Clinical Oncology

#### INTRODUCTION

Glioblastoma is the most aggressive malignant primary brain tumor in adults and is nearly always fatal. Standard treatment for newly diagnosed glioblastoma is surgical debulking followed by radiotherapy and temozolomide (TMZ) with additional maintenance TMZ.<sup>1</sup> At the time of disease recurrence, few treatment options are available. Procarbazine and nitrosoureas are modestly effective as systemic agents, although they were evaluated before routine use of first-line TMZ. For selected patients, salvage surgery and proleffeprotan 30 with carmustine wafers are indicated. Single-agent irinotecan (CPT-11; Camptosar; Pfizer, New York, NY), a topoisomerase I inhibitor, is commonly used in the relapse setting, albeit with response rates of 15% or less.<sup>2,3</sup> Despite

therapy, 6-month progression-free survival (PFS) for relapsed or progressive glioblastoma is 9% to 21%, objective response (OR) rate is less than 10%, and median overall survival (OS) is 30 weeks or less.<sup>2,4</sup> Thus, recurrent glioblastoma remains a largely unmet medical need, which highlights the need for novel and effective therapies.

Significant progress has been made in understanding the molecular characteristics of glioblastoma and the potential of targeted therapeutic approaches to the disease. Grade 4 gliomas have long been associated with pathologic hallmarks of extensive tumor necrosis; intense vascular proliferation; and increased expression of angiogenic factors, the most notable of which is vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF is an important regulator of angiogenesis and has been implicated in pathologic

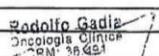
© 2009 by American Society of Clinical Oncology 1  
 Information downloaded from jco.ascopubs.org and provided by ST JUDE CHILDREN'S RSCH HOSP on September 21,  
 2009 from 200.146.205.90.

Copyright © 2009 by American Society of Clinical Oncology.

0732-183X/09/2706-1870\$15.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8721

## SOLICITAÇÃO DO ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA

Solicitação de quimioterapia:					
Clinica Solicitante:	Centro Oncológico do Triângulo				
Nome do paciente:		Sexo:	M (X)	F ( )	
Código do usuário:	0014111909248005	Idade:	37		
Código CBHPM:		Quantidade:			
Código CBHPM:		Quantidade:			
Código CBHPM:		Quantidade:			
<b>Diagnóstico</b>					
CID-10:	C-71.2	Diagnóstico:	GBM	Local das metástases:	RECAÍDA LOCAL
TNM:	T X	N X	M 1	Estágio clínico:	( ) I ( ) II ( ) III (X) IV
<b>Tratamentos anteriores</b>					
Cirurgia / radioterapia: ( ) N (X) S		ASTRO GII EM 2010 - FEITO NA OCASIÃO RESSECCÃO CIRÚRGICA + RT			
Quimioterapia adjuvante: ( ) N (X) S		FOLLOW-UP COM RECAÍDA LOCAL IRRESSECÁVEL - SEGUNDO NRC			
Quimioterapia 1ª linha: ( ) N (X) S		1ª LINHA COM TEMODAL E FALHA APÓS 04 CICLOS			
Quimioterapia 2ª linha ou mais: ( ) N ( ) S		SOLICITO 2ª LINHA COM IRINO + AVASTIN			
<b>Finalidade</b>					
( ) Prévio (neoadjuvante) ( ) Adjuvante ( ) Curativo (X) De controle ( ) Associado à RT					
Ciclos previstos:	6	Ciclo atual:		1	
Superfície corporal (m <sup>2</sup> ):	2,17	Peso (Kg)	89	Altura (cm):	183
<b>Quimioterapia solicitada</b>					
Medicamento	CAMPTOSAR	Dose m <sup>2</sup> :	340 (700)	Dose total:	2000 MG
Medicamento	AVASTIN	Dose m <sup>2</sup> :	10 MG/KG	Dose total:	890 MG
Medicamento	KYTRIL	Dose m <sup>2</sup> :	3,0	Dose total:	3
Medicamento		Dose m <sup>2</sup> :		Dose total:	Dias e intervalo:
Medicamento		Dose m <sup>2</sup> :		Dose total:	Dias e intervalo:
Suporte		Dose m <sup>2</sup> :		Dose total:	Dias e intervalo:
<b>Material de alto custo</b>					
Ağulha de Huber: S	N X	quantidade			
Infusor:	S N X	tipos			
<b>Observações:</b>					
 Médico Solicitante: Rodolfo Gadia Oncologia Clínica CRM: 38461					
Data:					

O processo é sobre a negativa de quimioterapia com Becenum®. O Kytril® não é um quimioterápico, trata-se da ganisetron, um antiemético, indicado para a prevenção e tratamento da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia, e já estava sendo usado pelo paciente quando do tratamento com Temodal® (temozolamida). O procedimento foi negado pela operadora de saúde sob a justificativa de se tratar de tratamento experimental.

## PARECER USADO PARA A NEGATIVA DO CONVÊNIO

Aqui se cita o Becenum® e não o AVASTIM® (bevacizumabe), solicitado no relatório médico.

### evidências Quimioterapia

**CLIENTE:** UNIMED UBERLÂNDIA

**CLÍNICA:** COT-CENTRO ONCOLOGICO DO TRIÂNGULO LTDA

**NÚMERO PROTOCOLO:** 20141043886    **NÚMERO CICLO:** 1    **STATUS DA GUIA:** Respondido

**PACIENTE:** [REDACTED]    **IDADE PACIENTE:** 37    **NÚMERO DO CARTÃO:** 0141114909248005

**DATA SOLICITACAO:** 23/10/2014    **DATA EMISSÃO:** 24/10/2014    **VALIDADE:** 30 DIAS

**MÉDICO SOLICITANTE:** CRM 36491MG - RODOLFO GADIA

**CID:** C71.2 - Neoplasia maligna do lobo temporal

**CÓDIGO TUSS:**

Código	Descrição	Quantidade Solicitada	Quantidade Recomendada
20104294	Terapia oncológica - planejamento e primeiro dia de tratamento	1	

#### MEDICAMENTOS SOLICITADOS:

Medicamento Selecionado	Dose/m2 Solicitada	Dose/m2 Recomendada	Dose Total Solicitada	Dose Total Recomendada	Dias Aplicação Solicitada	Dias Aplicação Recomendado
Becenun	200,00		420,00		d1/42	
Kytril	3,00		3,00		d1/42	

**NÚMERO DE CICLOS SOLICITADO:** 6    **NÚMERO DE CICLOS RECOMENDADO:**

#### TIPO DE RECOMENDAÇÃO:

Cobertura não Recomendada - Procedimento sem respaldo científico para uso sistemático na situação clínica informada

#### RECOMENDAÇÃO MÉDICO ANALISTA:

Paciente com bx (abr/09) astrocitoma GII, realizou cirurgia e radioterapia, ficou em seguimento, em mai/14 apresentou recidiva local inoperável, e iniciou temodal em 1ª linha, fez 4 ciclos e apresentou progressão, médico solicita 2ª linha com BCNU

RM encefalo (set/14)

#### RESPOSTA:

O astrocitoma avançado é uma doença incurável e de evolução fatal de acordo com extensa literatura.

O tratamento específico deve objetivar aumento de sobrevida (quando possível) e melhora de qualidade de vida sempre.

Não foi encontrada por esta consultoria bibliografia que tenha demonstrado o benefício do proposto em relação a suporte clínico isolado, motivo pelo qual não o recomendamos.

Envio a operadora para a decisão final sobre a cobertura de acordo com seus critérios contratuais, técnicos e administrativos.

### 3- Pergunta estruturada

O uso do Becenun (carmustina) no tratamento do glioblastoma multiforme recidivado, que progrediu após primeira linha de paliação com temozolamida é eficaz e seguro?

P: pacientes portadores de glioblastoma multiforme recidivado, que progrediu após primeira linha de paliação com temozolamida

I: Becenun

C: outros tratamentos, melhor cuidado suportivo

O: melhora da qualidade de vida, aumento da sobrevida global, eventos adversos

### 4- Descrição da tecnologia solicitada

O Becenun® é nome comercial da carmustina, um quimioterápico da classe nitrosureia, com várias indicações, entre elas tumores cerebrais<sup>a</sup>:

- Glioblastoma: em combinação com outros agentes terapêuticos em terapia de resgate ou em doença recorrente;
- Glioma do tronco cerebral: tratamento de glioma anaplásico em combinação com outros agentes terapêuticos como terapia de resgate ou em doença recorrente;

---

a

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24900972016&pIdAnexo=402154](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24900972016&pIdAnexo=402154)

6

- Astrocytoma: tratamento de astrocytoma supratentorial infiltrativo de baixo grau do adulto e oligodendrogioma (exceto astrocytoma pilocítico), como segunda linha em doença recorrente ou progressiva e de baixo grau.

## 5- Revisão da literatura

O Glioblastoma Multiforme, também conhecido como glioblastoma ou astrocytoma grau IV, é o tipo mais comum e agressivo de tumor maligno cerebral que acomete os seres humanos. É a neoplasia cerebral primária mais frequente na idade adulta (representando cerca de 40 % dos tumores primitivos do Sistema Nervoso Central). E, apesar de constituírem apenas 2 % de todos os processos oncológicos, estão associados com grande deterioração das capacidades e funções cerebrais. Têm prognóstico muito reservado, mesmo com o tratamento: mediana de sobrevida após o diagnóstico é de 12 a 15 meses<sup>b</sup> (somente 3 a 5% dos pacientes sobrevivem mais de cinco anos).<sup>1</sup>

O tratamento usual é a ressecção cirúrgica acompanhada de terapia adjuvante com radioterapia e temozolamida. Mas, em caso de recorrência do tumor, após esse primeiro tratamento, não há terapia estabelecida.<sup>1</sup>

Não foi encontrado estudo clínico avaliando a carmustina em monoterapia para tratamento paliativo de segunda linha do glioblastoma, após falha da temozolamida. Foi encontrado estudo que avaliou a associação de carmustina com irinotecano em 42 pacientes nessa situação. A mediana de seguimento dos pacientes foi de 5,7 meses. Nesse período, nenhum deles respondeu completamente ao tratamento (isto é, o tumor não desapareceu ao exame de RNM) e a mediana de tempo até a doença progredir foi de cerca de quarto meses). Ocorreram eventos adversos graves (grau 3 ou 4) em 28,5% dos pacientes (náuseas e vômitos, diarreia, eventos tromboembólicos e pulmonares).<sup>2</sup>

---

<sup>b</sup> Significa que 50% dos pacientes já morreram nesse período.

## 6- Discussão

- Kytril® (ganisetrona): não é um quimioterápico, trata-se de um antiemético, indicado para a prevenção e tratamento da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia
- Becenun (carmustina) Não há um tratamento estabelecido para o glioblastoma multiforme recorrente após quimioterapia de primeira linha com temozolamida. O prognóstico, nesses casos, é reservado. Não há estudos, nem de qualidade metodológica mais baixa, demonstrando que o tratamento com carmustina isolada pode aumentar a sobrevida global desses pacientes e/ou melhorar a qualidade de vida. Mesmo em associação com outros quimioterápicos, o benefício é duvidoso. Esse medicamento pode ocasionar eventos adversos graves. Assim, na falta de evidências do seu benefício em segunda linha após a temozolamida não se recomenda o seu uso.

## 7- Recomendação

Becenun (carmustina): Não recomendado.

## Referências

- 1- DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 116043, Glioblastoma; [updated 2017 Jan 13, cited place cited date here]; [about 28 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=116043&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
- 2- Brandes AA, et al. Second-Line Chemotherapy With Irinotecan Plus Carmustine in Glioblastoma Recurrent or Progressive After First-Line Temozolamide Chemotherapy: A Phase II Study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). J Clin Oncol 2004, 22:4779-4786.

**Anexo 1 – Pirâmide das evidências**



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al