

Data: 16/12/2015

NT 55/2015 NATS/HC - UFMG

**Solicitante: Dr. Áderson Antônio de Paulo - MM.
 Juiz de Direito do Juizado Especial da Fazenda
 Pública da Comarca de Ponte Nova/MG**

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Ronaldo França Paixão Júnior

Assessor de Magistrado

Juizado Especial da Fazenda Pública da Comarca de Ponte Nova/MG

Número do processo: 0521 15 0092711-1

Autor: Não informado

Réus: IPSEMG, Município de Ponte Nova e o Estado de Minas Gerais.

TEMA: TEMOZOLAMIDA EM GLIOBLASTOMA

Sumário

1. Resumo executivo	2
2. Análise da solicitação	3
2.1 Pergunta clínica estruturada	3
2.2 Contexto	3
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada	4
2.4 Disponibilidade no SUS	4
3. Resultados da Revisão da literatura	4
4. Conclusão.....	7

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação

Prezados,

Por ordem do MM. Juiz de Direito do Juizado Especial da Fazenda Pública da Comarca de Ponte Nova/MG, Dr. Áderson Antônio de Paulo, solicito-Ihes, COM A MÁXIMA URGÊNCIA que o caso requer, informações sobre o tratamento por meio do medicamento Temozolamida, por 12 ciclos.

No caso, consta do relatório médico que a paciente é portadora de Glioblastoma Multiforme, CID:C71, sendo submetida à ressecção cirúrgica e encaminhada para tratamento adjuvante com o medicamento Temozolamida concomitante à radioterapia, na dose de 75 mg/m²/dia via oral durante o tratamento radioterápico e, a seguir, 200 mg/m²/dia no D1 a D5, a cada 28 dias por 12 ciclos, conforme RN n° 349/2014, para fornecimento de medicamento antineoplástico oral.

Por haver indicação médica no sentido de tratar-se de uma neoplasia extremamente agressiva e com alto risco de recidiva e morte, urge uma análise específica da situação, conforme a posologia indicada e levando-se em consideração o custo financeiro do medicamento, se há outros substitutos, se estes são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e outras informações pertinentes à eficácia e custo do tratamento com o medicamento em questão. O relatório médico aponta CID:C71. As informações referem-se ao processo nº0521 15 0092711-1, que tem como réus o IPSEMG, Município de Ponte Nova e o Estado de Minas Gerais.

Relatório Médico:

Não enviado

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: paciente portadora de glioblastoma multiforme

Intervenção: temozolamida

Comparação: somente radioterapia, temozolamida + radioterapia, carmustina

Desfecho: ganho de sobrevida, qualidade de vida.

2.2 CONTEXTO

O crescimento de células anormais nos tecidos do cérebro pode ser benigno ou maligno. Tumores cerebrais podem originar-se do próprio tecido do cérebro (primário) ou como local de metástase (secundário). Estes tumores podem ser letais, dependendo de sua localização e do grau de agressividade. Entre os diversos tipos existentes, o Glioma é o mais comum, e este termo é referente às suas características histológicas similares a células da Glia (ex. Astrocitos e oligodendrócitos - células de suporte das células nervosa), os tumores normalmente são primários, no entanto sua origem não é clara.

A classificação dos tumores do sistema nervoso central (SNC) mais usada é a da *World Health Organization* (WHO), que é baseada na similaridade histopatológica com as células do SNC, que tem importante diferença no seu comportamento biológico, que como resultado diferenciam-se 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 Gliomas de grau III incluem astrocitoma anaplásico, ependimoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico. Os gliomas de grau IV geralmente são o Glioblastoma Multiforme (GBM)¹.

O Reino Unido registrou uma taxa de incidência anual de sete casos para cada 100.000 pessoas². No Brasil, em 2008 foi registrada uma incidência de 8461 casos de tumor no sistema nervoso central, com a mortalidade em cinco anos passando de 90%. O INCA^a, estimou uma incidência em 2012 de 9270 casos-

^a <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>
Acesso em 16/12/2015

novos de tumores primários do SNC, que representa um pouco mais que 4 casos para cada 100.000 pessoas. Aproximadamente 30% dos adultos com gliomas de alto grau sobrevivem por 1 ano, e 13% sobrevivem por 5 anos.

2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome químico do medicamento: Temozolamida (TMZ)

Nome comercial: Temodal®

Fabricado por: Laboratório Orion – Finlândia

Registrado por: SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Registro ANVISA: 101710194

Data de expiração do registro: 01/2019

Indicação de bula:^b

Temodal® é indicado no 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.

Temodal® também é indicado no tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático em estágio avançado.

2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS

Existe diretriz de utilização no SUS? Não. Este medicamento não é previsto pelo SUS assim como não há droga substituta disponível (ver item 3 abaixo).

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

A Carmustina (BCNU) é um antineoplásico [nitrosureia; alquilante], indicada no tratamento de linfomas, tumores cerebrais, melanoma e outros tumores sólidos, inclusive câncer de mama. A BCNU foi o tratamento de escolha para glioblastoma até as publicações de Stupp em 2005, quando passou a ser utilizada a temozolamida. Não há ensaios clínicos randomizados que compararam as duas drogas. O único estudo disponível é uma análise

^b http://www.medicinanet.com.br/bula/detalhes/4970/indicacoes_temodal.htm
Acesso em 16/12/15

retrospectiva entre pacientes que tomaram BCNU e temozolamida. Este estudo concluiu que, a maior sobrevida global dos pacientes tratados com TMZ não foi devido a um melhor controle do tumor pela mesma, mas foi possivelmente relacionado com a terapia de resgate mais recente que estava disponível.³ Outros estudos mais antigos, comparam esquemas de quimioterapias + RT *versus* RT isoladamente, concluíram que os dados não eram suficientes para demonstrar qual seria o melhor esquema.^{4,5}

Temozolomida – é um agente alquilante administrado por via oral, recomendado concomitante à radioterapia em doentes com glioblastoma em alguns estudos⁶⁻⁹.

O benefício do tratamento adjuvante com temozolomida foi demonstrado a partir de 2005 em ensaio clínico de fase III, no qual 573 pacientes recém-diagnosticados com glioblastoma e pós-operados, foram aleatoriamente designados para radioterapia (RT) *versus* em RT mais temozolomida concomitante (75 mg / m² por dia até 49 dias), seguido por até seis ciclos de de temozolomida (150 a 200 mg/m² diariamente, durante cinco dias, a cada 28 dias)⁹. O estudo concluiu após *follow-up* médio de 28 meses que a sobrevida média foi de 14,6 meses com radioterapia mais TMZ e 12,1 meses somente com radioterapia. Uma nova publicação do estudo de 2009 concluiu que poucos pacientes em categorias de melhor prognóstico, sobreviveram mais que cinco anos e que o status da metilação MGMT identificava os pacientes que mais se beneficiariam com a TMZ.

Os efeitos colaterais da temozolamida são:

- Toxicidade hematológica, com trombocitopenia (baixa de plaquetas), que pode ocorrer entre 10% a 20% dos pacientes e moderada linfopenia e neutropenia entre 5% e 15% dos pacientes.
- Os efeitos colaterais não hematológicos são náusea, anorexia e fadiga.
- Hepatotoxicidade grave e fatal pode ocorrer em pacientes que fazem uso de temozolamida, sendo recomendado a verificação de provas de função hepática no início do tratamento e em cada ciclo subsequente¹⁰⁻¹². Uma publicação da revista *PRESCRIRE*¹³ relatou que em janeiro de

2014, a agência regulatória britânica de medicamentos (MHRA), anunciou casos de grave dano hepático, em pacientes tratados com TMZ. Um revisão da comunidade europeia analisou 38 casos de falência hepática. O dano hepático algumas vezes ocorreu várias semanas ou meses após o uso da droga, e algumas vezes logo após a última dose. Trinta pacientes morreram. Diante deste fato a MHRA publicou em seu site um alerta aos médicos e profissionais de saúde em janeiro de 2014^c:

- Provas de função hepática devem ser realizadas antes do início do tratamento com TMZ. Caso os testes estejam alterados, devem ser considerados os risco entre dano e benefício antes de se iniciar o tratamento.
 - Pacientes que se encontram no dia 42 de tratamento têm que repetir as provas de função hepática e as mesmas devem ser realizadas antes do início de cada ciclo.
 - Se o paciente desenvolver alterações significativas, a decisão de continuar ou não tratamento deve ser cautelosamente considerada, devido ao risco de grave disfunção hepática.
 - Importante lembrar que a toxicidade hepática pode acontecer após várias semanas ou mais após o tratamento com temozolamida.
 - Qualquer suspeita de eventos adversos devem ser comunicados às autoridades
- Além da grave hepatotoxicidade, outros efeitos colaterais raros, mas com risco de vida são: reações idiossincrásicas como pneumonite por hipersensibilidade, reações alérgicas da pele, infecções oportunistas, anemia aplásica e leucemia mieloide aguda relacionada com o tratamento.

Os membros do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 104 de setembro de 2014 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação de procedimento quimioterápico específico compatível com a temozolamida para o tratamento pós-operatório de pacientes com gliomas de alto grau(III e IV)¹⁴.

^c <https://www.gov.uk/drug-safety-update/temozolomide-risk-of-hepatic-injury-including-fatal-hepatic-failure-updated-warnings-and-monitoring-guidance>

Acesso em 16/12/15

4. CONSIDERAÇÕES/CONCLUSÃO

Considerando que:

- Trata-se de doença com prognóstico sombrio.
- O ganho estatístico marginal de sobrevivência de dois meses, conforme dado da literatura com o uso da temozolamida (Estudo de Stupp)
- Elevado grau de toxicidade e mortes diretamente ligadas ao uso do medicamento.
- O elevado custo (baixíssima relação custo-efetividade).

O NATS considera que as recomendações para utilização deste medicamento no tratamento de glioblastoma multiforme são muito frágeis. Caso seja deferida a liminar, o seguimento e o controle de resposta devem ser feitos de forma rigorosa pelo médico assistente, para que não haja administração fútil, ou seja, após a progressão da doença. O médico assistente deverá comprovar para o gestor trimestralmente a não progressão da doença e a performance clínica da paciente pela escala de ECOG (Anexo 1).

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 do paciente, além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis.

Referências

1. Louis DN, Schiff D, Batchelor T. Classification of gliomas. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through May 2015 | This Top last Updat Nov 10, 2014*. 2015.
2. McKinney PA. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 2:ii12-ii17. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1765660&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed June 11, 2015.
3. Vinjamuri M, Adumala RR, Altaha R, Hobbs GR, Crowell EB. Comparative analysis of temozolomide (TMZ) versus 1,3-bis (2-chloroethyl)-1 nitrosourea (BCNU) in newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) patients. *J Neurooncol*. 2009;91(2):221-225. doi:10.1007/s11060-008-9702-6.
4. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9311):1011-1018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937180>. Accessed June 11, 2015.
5. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*. 1998;18(6B):4693-4697. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891542>. Accessed June 11, 2015.
6. Batchelor T, Shih HA. Management of glioblastoma in elderly patients. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Nov 2014 | This Top last Updat Sep 02, 2014*. 2014.
7. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;4:CD007415. doi:10.1002/14651858.CD007415.pub2.
8. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2372-2377. doi:10.1200/JCO.2005.00.331.
9. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330.
10. Dixit S, Hingorani M, Afzal P, Campbell AP. Temozolomide induced liver injury. *Acta Neurol Belg*. 2011;111(3):249-251. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22141295>. Accessed June 11, 2015.

11. Dixit S, Baker L, Walmsley V, Hingorani M. Temozolomide-related idiosyncratic and other uncommon toxicities: a systematic review. *Anticancer Drugs*. 2012;23(10):1099-1106. doi:10.1097/CAD.0b013e328356f5b0.
12. Goldbecker A, Tryc AB, Raab P, Worthmann H, Herrmann J, Weissenborn K. Hepatic encephalopathy after treatment with temozolomide. *J Neurooncol*. 2011;103(1):163-166. doi:10.1007/s11060-010-0354-y.
13. PRESCRIRE. Temozolamide: fatal hepatic failure. *Rev PRESCRIRE*. 2014;34(366):266.

Anexo 1

Escala de ECOG

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Zubrod, WHO) performance scale

Performance status	Definition
0	Fully active; no performance restrictions
1	Strenuous physical activity restricted; fully ambulatory and able to carry out light work
2	Capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about >50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair >50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry out any selfcare; totally confined to bed or chair

Excerpted from: Oken MM, et al. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.

UpToDate®