



NOTA TÉCNICA Nº 219

Solicitante: Juíz da 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0105186-6.2019.8.06.0001

Data: 20/03/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento	3
4. Evidências científicas	3
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	4
6. Sobre a liberação na ANVISA	8
7. Sobre a incorporação pela CONITEC	8
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS	8
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	9
10. Custo da medicação	9
11. Conclusões	9
12. Respostas aos questionamentos	10
13. Referências	11



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso da Temozolamida (Temodal) para o tratamento de gliomas de alto grau.

2) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura), baseadas nas NT's 103, 131 e 146 do mesmo NAT.

Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) é o segundo tipo de câncer mais frequente na faixa etária pediátrica (0 a 18 anos incompletos), superado somente pelas neoplasias hematológicas (alterações das células do sangue). Se considerarmos apenas os tumores sólidos, os tumores de SNC são os mais frequentes nesta faixa etária. Eles correspondem a aproximadamente 25% das neoplasias diagnosticadas em crianças abaixo de 15 anos, isto é, uma em cada 5 crianças com diagnóstico de câncer é portadora de um tumor primário de SNC. 1.2. Na última década, registrou-se um aumento na incidência dos tumores de sistema nervoso central. Dados norte-americanos mostram que durante os anos de 1977 e 1981, a incidência desses tumores era de 2,7 casos a cada 100.000 crianças por ano e no período de 1990 a 1994, esses casos aumentaram de 2,7 para 3,3. O aumento está diretamente relacionado a um maior número de diagnósticos que antes não eram realizados, pois entre esses períodos, houve uma série de avanços nas técnicas de medicina diagnóstica e nas técnicas cirúrgicas - principalmente com as especializações das técnicas de biópsia (análise das células dos materiais recolhidos). 1.3. Aproximadamente 80% dos tumores de SNC ocorrem na primeira década de vida, o que corresponde ao primeiro pico de incidência. De uma maneira geral, o risco diminui à medida que a idade avança até um segundo pico de incidência no final da idade adulta, entre sétima e oitava década de vida. 2. DO DIAGNÓSTICO 2.1. Inicialmente uma minuciosa história clínica, exames físicos e neurológicos devem ser realizados. O estudo deve ser construído de modo que seja possível entender o início, o curso e a evolução da doença e, para facilitar, a medida do perímetro da cabeça deve sempre ser realizada. Os achados do exame neurológico devem ser comparados com os correspondentes ao desenvolvimento por faixa etária, para determinar as manifestações iniciais de parada, atraso ou involução do desenvolvimento neurológico. Quanto menor a idade do paciente, mais importante torna-se o processo de comparação por faixa etária. 2.2. A tomografia computadorizada e a



ressonância nuclear magnética são os exames de imagem realizados para o diagnóstico dos tumores de sistema nervoso central.

3) Eficácia do medicamento

O medicamento Temozolomida (Temodal®), trata-se de um antineoplásico, com registro na ANVISA e em sua bula possui indicação para o tratamento de pacientes com: um tipo de tumor cerebral chamado glioblastoma multiforme, recém-diagnosticado, em tratamento combinado com radioterapia, seguido de tratamento com Temozolomida isoladamente (monoterapia), e para tumores cerebrais como glioma maligno, glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, que apresentam recidiva ou progressão após tratamento padrão. Também é indicado no tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático.

DOSE TERAPÊUTICA EM BULA 4.1. O medicamento Temozolamida (Temodal®) é administrado em combinação com radioterapia focal (fase concomitante) seguida por até 6 ciclos de temozolomida em monoterapia. A dose mínima diária é de 75 mg/m² e a dose máxima pode chegar a 200 mg/m² de superfície corporal.

4) Evidências científicas

Segundo Henry Najman e Maria Inez Pordeus Gadelha em Revisão de Literatura de 2002: “A temozolamida é um medicamento promissor para o tratamento de tumores malignos cerebrais como o glioblastoma e os astrocitomas, devido ao fato de ser uma substância que atravessa a barreira hemato-encefálica; da sua administração ser oral; e ter baixo grau de toxicidade. Porém, os estudos disponíveis são de fase II, que têm como características a avaliação de tempo livre de progressão tumoral, com base em 6 meses; o baixo percentual de resposta completa; a obtenção de respostas objetivas muito variáveis entre os estudos, podendo ser isso um demonstrativo da variabilidade de métodos e análises; e a mesma série de doentes compoendo diversos trabalhos publicados. Sabe-se que, por suas características próprias, os estudos de fase II apresentam sempre um viés metodológico e estatístico. Em geral, estes estudos apresentam pequenas amostras de pacientes e com taxas de respostas mais altas quando comparados com os estudos de fase III, para os casos de mesmo diagnóstico e tratamento. Além destes aspectos, os estudos de fase II são desenhados para avaliar resposta a tratamentos, e não para avaliar a sobrevida dos doentes. Portanto faltam bases técnicas e científicas que permitam considerar a temozolamida um tratamento padrão para os tumores cerebrais.”



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

Os autores concluem que: “A temozolomida, quando administrada em ambas as fases concomitante e adjuvante, é uma terapia primária eficaz no glioblastoma multiforme (GBM) em comparação à radioterapia isolada. Ela prolonga a sobrevida e atrasa a progressão sem afetar a qualidade de vida (QoL), mas aumenta os eventos adversos precoces. Em glioblastoma multiforme recorrente, a temozolomida em comparação com a quimioterapia padrão, melhora o tempo até à progressão (TTP) e pode ter benefícios na qualidade de vida sem aumentar os eventos adversos, mas não melhora a sobrevida em geral. Nos idosos, a temozolomida sozinha parece comparável à radioterapia em termos de OS (sobrevida global) e PFS (sobrevida livre de doença), mas com um maior número de eventos adversos.” Em revisão da Cochrane, sobre o uso da temozolomida para câncer do cérebro, três ensaios clínicos randomizados com pacientes com glioblastoma multiforme recém diagnosticados foram selecionados e estudaram o efeito da quimioterapia com temozolomida durante e após a radioterapia. Comparando-se o uso da temozolomida com a radioterapia isolada os pacientes que receberam temozolomida tiveram sobrevida maior e atraso na progressão da doença. Os efeitos adversos foram poucos, mas podem ser graves e os efeitos a longo prazo são desconhecidos. Nos estudos observou-se, conforme a revisão, que a temozolomida atrasou a progressão da doença, mas não houve melhora na sobrevida total.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Destaca-se a que o SUS disponibiliza as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas-DDT- para o tratamento do Tumor Cerebral no Adulto, no Ministério da Saúde, através da PORTARIA Nº 599, DE 26 DE JUNHO DE 2012, disponível no sítio: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tumor_CerebralAdulto.pdf.

8.2. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - DDT são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe 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.



SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao tipo histológico e gradação do tumor segundo a classificação da OMS dos tumores do sistema nervoso, localização do tumor, capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente. 21/06/2018 SEI/MS - 4423080 - Nota

Técnica
https://sei.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=4989063&infra_sis...

4/5 CIRURGIA: A ressecção cirúrgica é o tratamento recomendado na maioria dos casos de tumor cerebral, com objetivo de remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação das funções neurológicas. Eventualmente, a localização do tumor em área eloquente permite apenas citorredução ou biópsia da lesão. Doentes com hidrocefalia podem necessitar ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal para palição de sintomas. Gastrostomia está indicada quase sempre que houver comprometimento da deglutição ou do reflexo da tosse. RADIOTERAPIA: A radioterapia desempenha um papel central no tratamento paliativo do tumor cerebral, na doença inicialmente inoperável ou recorrente. A irradiação focal por meio de técnicas convencionais permite estabilizar ou melhorar a condição funcional de muitos doentes. A dose empregada situa-se entre 54-60 Gy, podendo atingir 72 Gy com hiperfracionamento; o campo irradiado deve incluir a área de realce visível à TC com margens de 2-3 cm ou margem de 1-2 cm em torno da imagens de RM ponderadas em T2. Doentes com lesão pequena (até 4 cm) e contra-indicação para cirurgia podem se beneficiar de radioterapia focal estereotáctica. QUIMIOTERAPIA: A quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes. A necessidade de uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes para muitos doentes parece estar associada a melhor prognóstico, em particular com o ácido valproico, a despeito de toxicidade variável. Esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo nitrosureias (carmustina ou lomustina), alquilantes (procarbazona, dacarbazona ou temozolomida), derivados da platina (cisplatina ou carboplatina), vincristina, teniposídeo, hidroxiureia, cloroquina, bevacizumabe e irinotecano se Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas cerebrais grau III ou IV, muitos deles administrados concomitantemente à radioterapia. A temozolomida é um medicamento oral relacionado a um antineoplásico clássico, a dacarbazona; enquanto a dacarbazona requer metabolização hepática para produção do agente antineoplásico clinicamente ativo (monometiltiazenoimidazol carboxamida, MTIC), a temozolomida é convertida em MTIC no plasma. Em dois estudos clínicos randomizados sobre temozolomida em associação à radioterapia para gliomas de alto grau, este tratamento mostrou ser ativo quando comparado com placebo; outros estudos demonstraram eficácia comparável da



temozolomida e do esquema PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) para doentes com gliomas de alto grau ou com astrocitoma anaplásico. Inexiste demonstração de que a temozolomida seja mais segura ou eficaz que outra terapia antineoplásica associada à radioterapia para doentes com gliomas malignos.

OS PROCEDIMENTOS DO SUS

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos).

Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias.

Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos.

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.



Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção 21/06/2018 SEI/MS - 4423080 - Nota Técnica

https://sei.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=4989063&infra_sis...

3/5 Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos. 9.5. O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). 9.6. A alegação de que a "APAC não cobre os custos do tratamento" é sofismático, pois implica na aceitação da premissa inválida de que a APAC seria o único meio de custeio do tratamento oncológico no SUS. Não é assim na oncologia, como não o é nas demais especialidades médicas. Os pagamentos de ações de saúde no SUS ocorrem por "pacote", ou seja, os prestadores recebem um valor fixo para um dado atendimento (ex: consulta, exame, quimioterapia, internação, cirurgia, etc.). Não importa o valor dos insumos usados em cada caso, o valor sempre é o mesmo. Este ressarcimento é apenas a parte direta dos recursos públicos destinados à atenção à saúde. Os hospitais credenciados ao SUS dispõem de outras fontes de financiamento público para seu funcionamento: doações orçamentárias (hospitais públicos), convênios para custeio e investimento, doação de equipamentos, captação de recursos junto à sociedade (filantrópicos), renúncia fiscal (filantrópicos) e permissão para atendimento à saúde suplementar (filantrópico). Sob nenhuma circunstância ou justificativa nenhum medicamento, seja de uso oral ou parenteral, pode ser fornecido in totum a doentes ou parentes, menos ainda quando a sua finalidade é paliativa e a duração do seu uso não é planejada. A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A



Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações. 9.7. O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois **INEXISTE QUIMIOTERAPIA POR TEMPO INDEFINIDO OU INDETERMINADO EM ONCOLOGIA, DEVIDO TODA QUIMIOTERAPIA, DE QUALQUER FINALIDADE, TER INTERVALOS DE TEMPO E DURAÇÃO PREVIAMENTE PLANEJADOS, SEJA PELO ESTABELECIDO A PARTIR DO COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DO TUMOR, SEJA PELO PROGNÓSTICO DO CASO.** 9.8. Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, pode ser consultada na página: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratar/sus/>.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

Cumpra esclarecer que o medicamento solicitado possui registro na ANVISA.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Em relatório de 2014, a CONITEC deliberou pela não recomendação de sua incorporação pelo MS.

Nesse mesmo período, ocorreu o desabastecimento inexplicável do medicamento que têm a mesma eficácia clínica – a carmustina (Becenun®) – em todo o Brasil.



8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Não há manifestação do MS para sua incorporação.

9) Custo da medicação

Temodal® - cx com 5 cap de 100 mg – R\$ 3495,34 Temodal® - cx com 5 cap de 250 mg – R\$ 8563,74 O tratamento durante os 6 meses (prescrição) custaria entre R\$ 51.382,44 (dose de 250mg/dia/5 dias) a R\$62.916,12 (dose de 300mg/dia/5 dias), sendo aproximadamente R\$ 123.549,12 o tratamento.

Becenun® (carmustina) – FA 100mg– cx com 10 frascos - R\$2206,03 O tratamento por 6 meses (prescrição) com Becenun custaria R\$ 4.412,06

10) Conclusões

É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados. 13.2. Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento TEMOZOLOMIDA (TEMODAL®) em seu estabelecimento, sugere-se ao autor que verifique junto ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado.

11) Respostas aos Questionamentos

a) *Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta

NÃO. Não há evidências científicas de eficácia do fármaco para o caso.

b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?*

NÃO. Não foram encontradas evidências científicas para essa substituição.

c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*



Caso o hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento TEMOZOLOMIDA (TEMODAL®) em seu estabelecimento, sugere-se ao autor que verifique junto ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado.

- d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS? Tem registro, mas não é disponibilizado pelo SUS.*
- e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*
Caso o hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento TEMOZOLOMIDA (TEMODAL®) em seu estabelecimento, sugere-se ao autor que verifique junto ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado.
- f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*
Não.
- g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?*
De acordo com as evidências disponíveis até o momento e do parecer da CONITEC, o uso desta medicação não é imprescindível.



12) Referências

1. Avaliação da CONITEC para Temozolamida, 2014. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf
2. Bula, disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10954532013&pIdAnexo=1920752
3. NOTA TÉCNICA Nº 2721/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS. DOENÇA: NEOPLASIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) MEDICAMENTO: TEMOZOLAMIDA (TEMODAL®). Disponível em <https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=4989465&infra_hash=12a0665b0cebac5816b23e017e810c1e>
4. RESPOSTA RÁPIDA 335/2014. Temozolomida para tratamento de glioblastoma multiforme. Disponível em <<http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/b2bd4026a7a08710a608a236f7de3c9a.pdf>>
5. Resposta Rápida NT NAT JUS Ceará. Disponível em <<https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2018/06/TEMOZOLOMIDA-TEMODAL%C2%AE-PARA-TRATAMENTO-DE-PACIENTE-PORTADOR-DE-ASTROCITOMA-ANAPL%C3%81SICO.pdf>>