



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 323/2019

Vitória, 22 de fevereiro de 2019

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única Jeronimo Monteiro – MMº. Juiz de Direito Dr. Kleber Alcuri Júnior – sobre o medicamento: **Temozolamida**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial, LME e relatório médico às fls. 19 a 25, em papel timbrado do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim remetidos a este Núcleo, trata-se de paciente de 36 anos, KPS 100%, foi submetido a neurocirurgia com ressecção parcial de tumor em SNC em agosto de 2012 (na época laudo histopatológico – LHP – de oligodendroglioma grau II). Apresentou aumento da lesão residual, sendo submetido a nova cirurgia, com ressecção completa da lesão frontal direita, em fevereiro de 2018. O LHP da segunda cirurgia indica transformação para uma doença mais agressiva (**oligodendroglioma anaplásico – OMS grau III**). Paciente recebeu tratamento adjuvante com radioterapia e tem indicação de quimioterapia com temozolomida adjuvante por 6 a 12 meses. Médica assistente informa que o tratamento padronizado para estes casos é esquema com a procarbazina, lomustina e vincristina; sendo que a procarbazina não é disponível no Brasil, e a Lomustina está em falta no mercado nacional e portanto a opção passa a ser temozolomida.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Atenção Oncológica do SUS foi instituída através da **Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 como a Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.**
2. A **Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005**, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de Março de 2009, considerando a necessidade de garantir o acesso da população à assistência oncológica, definiu os serviços de atendimento a estes usuários, a saber:
 - Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) é o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil.
 - Centro de Assistência de **Alta Complexidade em Oncologia (CACON)** é o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos, diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer.
 - Centro de Referência de Alta Complexidade em Oncologia é o serviço que exerce o papel auxiliar, de caráter técnico, ao Gestor do SUS nas políticas de Atenção Oncológica.
3. Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer, atuando nas áreas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e tratamento de pacientes em



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

acompanhamento, incluindo o planejamento terapêutico integral dos mesmos.

4. De acordo com o Art. 14 Portaria SAS/MS nº 741/05: “As unidades e centros credenciados para prestar serviços assistenciais de alta complexidade em oncologia deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.
5. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de quimioterapia para tumores malignos está incluído no valor dos procedimentos contidos na Tabela.
6. A **Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de março de 2009** estabelece que a Tabela de Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.

DA PATOLOGIA

1. Os tumores cerebrais primários são um conjunto de neoplasias malignas originárias de células de sustentação do tecido nervoso. São tumores raros, correspondendo a 2% dos todos os cânceres conhecidos, porém com elevada mortalidade em adultos – status pouco modificada pelo emprego das modalidades terapêuticas disponíveis.
2. Estas Diretrizes compreendem a conduta terapêutica geral para os tumores neuroepiteliais do cérebro mais comuns no adulto, os gliomas, não se aplicando aos tumores com elementos embrionários (meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, neuroblastoma, retinoblastoma e ependimoblastoma), tumores da região selar (adenoma hipofisário, carcinoma hipofisário e craniofaringeoma), tumores de origem hematopoética (linfomas, plasmocitoma e sarcoma granulocítico), tumores de células germinativas (germinoma, carcinoma



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

embrionário, tumor do seio endodérmico, coriocarcinoma, teratoma e tumores germinativos mistos), tumores das meninges (meningeoma, sarcomas e tumores melanocíticos), tumores dos nervos cranianos e espinhais (neurofibroma, neurinoma e Schwannoma manigno) e metástases cerebrais.

3. Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica. De acordo com o número de achados histopatológicos, os gliomas são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em(5):

» OMS grau I: lesões não infiltrativas, com baixo potencial proliferativo, sem atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose;

» OMS grau II: lesões em geral infiltrativas, com atipias nucleares e baixo índice mitótico, sem proliferação endotelial ou necrose;

» OMS grau III: lesões infiltrativas, com dois critérios presentes, em geral atipias nucleares e alto índice mitótico;

» OMS grau IV: lesões infiltrativas, com três ou quatro critérios presentes.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento deste tipo de neoplasias é cirúrgico, contudo, dado o seu caráter infiltrativo (a mais importante limitação para um tratamento cirúrgico eficaz) e portanto, a grande probabilidade de recidiva local, muitas vezes é requerido como terapia adjuvante a radioterapia e, em determinadas situações, a quimioterapia.

2. Os tratamentos do GBM disponíveis atualmente incluem a cirurgia na forma de ressecção total ou subtotal, radiocirurgia, radioterapia em suas formas *standards*



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- (padrão) ou em cursos abreviados de curta duração, terapia antiangiogênica, terapia gênica, tratamento de suporte com agentes esteroides, além de quimioterapia com nitrossourea, bevacizumabe e temozolomida, entre outros agentes quimioterápicos.
3. A **radioterapia** é usualmente utilizada na abordagem terapêutica de pacientes idosos com diagnóstico de glioblastoma, seja na forma standard (60 Gy em 30 frações durante seis semanas) ou na forma de curta duração (por exemplo: 30 a 50 Gy em 6 a 20 frações durante duas a quatro semanas), mostrando vantagens sobre o tratamento de suporte paliativo.
 4. Estudo randomizado com 85 pacientes de idade igual ou superior a 70 anos, comparando radioterapia (50,4 Gy em 28 frações) acrescida de tratamento de suporte e tratamento de suporte apenas, demonstrou média de sobrevivência de 29,1 e 16,9 semanas para o primeiro e segundo grupos, respectivamente. Da mesma forma, Marinense et al., em estudo com 202 pacientes entre 1990 e 2000, apontaram uma sobrevida consideravelmente maior nos pacientes submetidos a radioterapia em relação aos que não a receberam (10,6 versus 1,9 meses). É importante destacar ainda que, na maioria dos estudos, a presença de um bom estado neurológico é um Índice de Desempenho de Karnofsky (KPS, do inglês: Karnofsky Performance Status) de pelo menos 70 foram os fatores preponderantes como indicativos de melhores taxas de sobrevivência, com destaque especial ao KPS.
 5. 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 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 mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas cerebrais grau III ou IV, muitos deles administrados concomitantemente à radioterapia.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

6. A **temozolomida**, mais recentemente introduzida para terapêutica de glioblastomas, é um agente alquilante imidazolpropilônico com atividade antitumoral que sofre transformação química rápida em pH fisiológico, resultando no composto ativo MTIC (monome til-triaceno-imidazol-carboxamida). Sua propriedade lipofílica faz com que o medicamento atravesse a barreira hematoencefálica atingindo altas concentrações no liquor, o que facilita, assim, a ação sobre o tumor. Sua dosagem inicial é de 75 mg/m² ao dia por seis semanas (42 dias), concomitante a radioterapia, seguida de administração adjuvante por seis ciclos, com doses de 150 mg/m² no primeiro ciclo e 200 mg/m² no segundo ciclo da fase adjuvante.
7. De acordo com ensaio em fase II publicado em 2011, que analisa o uso de temozolomida em idosos sem utilização de radioterapia, pode-se encontrar progressão livre de doença de 16 semanas, sobrevida média de 25 semanas, melhora no KPS de 10 ou mais pontos em 33% dos indivíduos (com 26% tornando-se capazes de cuidar de si próprios, isto é, KPS \geq 70%), exibindo, ainda, melhora global da qualidade de vida e cognição.
8. De maneira geral, a temozolomida tem se mostrado como boa alternativa aos pacientes idosos com GBM e KPS menor que 70, ao passo que exibe boa tolerância nesse subgrupo de doentes, demonstrando capacidade de melhora do estado funcional e aumentando a sobrevida.
9. A máxima sobrevida esperada após a ressecção de um GBM é de 16 a 18 meses, o que não difere muito dos índices atingidos há duas décadas, demonstrando a necessidade de avanços no tratamento desses tumores. Os objetivos da ressecção dos gliomas de alto grau incluem: alívio do efeito de massa, citorretículo tumoral, obtenção do diagnóstico histopatológico, controle dos sintomas e tentativa de melhora nas taxas de sobrevida. O alívio dos sintomas é percebido na redução da cefaleia, náuseas, vômitos e na melhora ou reversão dos deficit focais. Sabe-se que pacientes com melhora dos sintomas após uso de esteroides tendem a apresentar maior benefício com a ressecção cirúrgica agressiva do tumor.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

10. Por outro lado, messecosses parciais podem exacerbar o edema tecidual e aumentar o risco de sangramentos no pós-operatório. A citoretículo tumoral obtida com messecosses acima de 98% mostra-se benéfica na medida em que aumenta a eficácia das terapias adjuvantes, além de facilitar o diagnóstico histopatológico por oferecer maiores amostras do tecido. De acordo com os princípios da cirurgia oncológica, e de consenso que a ressecção tumoral total com margens livres é capaz de interferir na sobrevivência do paciente. No entanto, na abordagem dos gliomas nem sempre isso é possível, pelo fato de que uma abordagem radical poderia ocasionar novos déficits neurológicos, piorando a morbidade e a qualidade de vida do paciente.
11. 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.

DO PLEITO

1. **Temozolomida:** segundo a bula do medicamento é indicado para o tratamento de: - doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, concomitantemente com radioterapia (RT) e, subsequentemente, como tratamento em monoterapia – crianças a partir dos três anos, adolescentes e doentes adultos com glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, que demonstre progressão ou recorrência após uma terapêutica padrão.

III – DISCUSSÃO

1. Primeiramente, cabe esclarecer que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, denominados de UNACON's e CACON's, conforme Portaria SAS/MS no 741, de 19 de dezembro de 2005, é que são os responsáveis pelo fornecimento de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

medicamentos oncológicos que eles, **padronizam, adquirem e fornecem**, cabendo - lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

2. **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.**
3. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento e financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS, estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos.
4. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo reforçar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos e dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do paciente, conforme conduta adotada naquela instituição, cabendo ao CACON/UNACON a gestão dos seus recursos no sentido de disponibilizar o tratamento necessário ao paciente.
5. Portanto, os CACON'S, são unidades hospitalares públicas ou filantrópicas que dispõem de todos os recursos humanos e tecnológicos necessários a assistência integral do paciente de câncer, sendo responsáveis pela confirmação diagnóstica dos pacientes, estadiamento, assistência ambulatorial e hospitalar, atendimento das emergências oncológicas e cuidados paliativos, e inclusive, pelo fornecimento de todos os medicamentos necessários aos pacientes portadores de câncer. Para tanto, há a necessidade de inserção do paciente em unidade de atendimento do SUS, pertencente a Rede de Atenção Oncológica, para haver acesso ao tratamento oncológico.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

6. **No presente caso, de acordo com os documentos anexados aos autos, que se referem ao Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, é possível concluir que o paciente está em tratamento em um hospital conveniado com o SUS especificamente (CACON/UNACON), a quem cabe o custeio de todo o tratamento necessário.**
7. No tocante ao medicamento **Temozolomida**, reforça-se que, de maneira geral, tem se mostrado como boa alternativa aos pacientes idosos com glioblastoma e KPS menor que 70, ao passo que exibe boa tolerância nesse subgrupo de doentes, demonstrando capacidade de melhora do estado funcional e aumentando a sobrevida. Para outros tumores cerebrais **os estudos sobre a eficácia e segurança da temozolamida ainda são escassos e limitados, porém têm apresentado um aumento de sobrevida nesses pacientes**, podendo ser considerado uma alternativa promissora.
8. O Ministério da Saúde, por meio da Portaria Nº 599, de 26 de junho de 2012, aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto, informado que esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo nitrosureias (carmustina ou lomustina), alquilantes (procarbazina, dacarbazina ou **temozolomida**), derivados da platina (cisplatina ou carboplatina), vincristina, teniposídeo, hidroxiureia, cloroquina, bevacizumabe e irinotecano se mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas cerebrais grau III ou IV, muitos deles administrados concomitantemente a radioterapia. Em dois estudos clínicos randomizados sobre temozolomida em associação a 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 a radioterapia para doentes com gliomas malignos.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

IV – CONCLUSÃO

1. O medicamento Temozolomida pode ser considerado alternativa de tratamento para casos como o que aflige o Requerente, demonstrando um aumento da sobrevida, **ou seja, que pode promover um aumento de sobrevida livre de progressão, porém não a cura da doença, sendo a responsabilidade pela utilização para cada caso específico de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.**
2. Assim, entende-se que **é de responsabilidade do CACON/UNCAON, neste caso, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, o fornecimento de todo o tratamento necessário de forma INTEGRAL e INTEGRADA ao paciente/impetrante (independente do valor da APAC),** de acordo com a Portaria GM/MS no 2439 de 08/12/2005 a qual engloba os aspectos de “Promoção, Prevenção, Diagnostico, **TRATAMENTO**, Reabilitação e Cuidados Paliativos”..
3. É importante reafirmar que o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais de Saúde (Núcleo Especial de Normalização ou Gerência de Assistência Farmacêutica/ Farmácia Cidadã Estadual) não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos.
4. Por fim pontuamos que qualquer discussão acerca de valores/custo do tratamento deve ser discutida entres os entes responsáveis, quais sejam Ministério da Saúde, Secretaria Estadual de Saúde e CACON/UNACON, sem prejuízos aos pacientes.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998**. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa98/index.html>>. Acesso em: 22 fev. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Saude Suplementar – ANS. Resolução Normativa no 349, de 9 de maio de 2014. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/index2.php?option=com_legislacao&view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=2715>. acesso em: 22 fev. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Saude Suplementar – ANS. Resolução Normativa no 338, de 21 de outubro de 2013. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/index2.php?option=com_legislacao&view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=2591>. acesso em: 22 fev. 2019.

INCA – Instituto Nacional de Cancer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998**. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa98/index.html>>. acesso em: 22 fev. 2019.

BADKE, Guilherme Lellis. Glioblastoma multiforme em idosos: uma revisão sobre seu tratamento com ênfase na abordagem cirúrgica. **Arq Bras Neurocir** 33(1): 45-51, 2014. Acesso em: 14 maio 2018.

MONTEIRO, G. T.R.; KOIFMAN, S. Mortalidade por tumores de cérebro. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 1139-1151, jul-ago 2003.
Bula Temozolamida. Aesso em:
<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf>. acesso em: 22 fev. 2019.