
Nota Técnica – 042/2023

Data: 13/06/2023

Solicitante: Dr. [REDACTED]

SEI: 23537.016505/2023-38

Unidade: Oncologia pediátrica

Tecnologia em Avaliação: Monitoramento do nível sérico de mitotano no tratamento de paciente pediátrico com carcinoma suprarrenal tardio


Sumário

| | |
|---|----|
| 1. Demanda | 2 |
| 2. Contexto | 3 |
| 3. Pergunta estruturada | 4 |
| 4. Descrição da tecnologia solicitada | 4 |
| 5. Regulação sanitária | 5 |
| 6. Evidências encaminhadas | 5 |
| 7. Evidências recuperadas na busca | 7 |
| 8. Sumário das evidências | 8 |
| 9. Aplicabilidade | 8 |
| 10. Considerações | 9 |
| 11. Recomendações | 10 |

Declaração de Conflito de Interesses

Nenhum dos autores desta nota técnica recebe qualquer patrocínio, gratificação ou favorecimento da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito. Os autores deste parecer são servidores efetivos do Hospital das Clínicas da UFMG Ebserh.

1. Demanda

|  Hospital das Clínicas da UFMG | | | |
|---|--|-------------------------|-----------|
| >> Solicitação de Exames Não Padronizados | | | |
| 1. Nome do paciente (nome social quando aplicável) | | 2. Data de Nascimento | |
| Nome de registro civil: (somente em caso de uso de nome social) | | 3. Número do Prontuário | |
| 4. Leito/Unidade de Internação | 5. Idade 4a | 6. Sexo (M) | |
| EXAME SOLICITADO | | | |
| 7. Nome do exame ¹ Nível sérico de mitotano | | | |
| 8. Quantidade total prevista e frequência de realização 18 vezes / 1x por mês | | | |
| 9. JUSTIFICATIVA DO PEDIDO | | | |
| P. Problema clínico/Paciente (características do paciente, diagnóstico, estadiamento, comorbidades, tratamentos prévios) Paciente com diagnóstico de carcinoma de Nuprasenal, estadio III, em tratamento conforme protocolo do Children's Oncology Group (AKAR 0332), em uso de quimioterapia venosa e mitotano. | | | |
| I. Intervenção (exame solicitado na expectativa de superioridade, com especificação técnica, exigências e condições necessárias para sua realização e utilização) | | | |
| Nível sérico de mitotano. | | | |
| C. Comparador (tecnologia e/ou exame disponível no HC-UFMG para uso na situação clínica em pauta) | | | |
| Analisar nível sérico de mitotano. | | | |
| O. Outcomes (desfechos clínicos de interesse que se espera alcançar com a intervenção, incluindo dados de segurança) | | | |
| Alcançar nível sérico do mitotano, de acordo com a orientação do protocolo de tratamento em uso, para monitorar tratamento e possíveis efeitos colaterais. | | | |
| Quando o custo total do exame não padronizado no HC-UFMG ¹ ultrapassar 50% do valor da diária da AIH, devem ser anexados impressos de até 3 estudos com o melhor nível de evidência disponível que fundamenta a solicitação ² . Tais referências devem adequadamente responder à pergunta clínica estruturada (PICO). | | | |
| 10. Solicitante - Nome legível e assinatura | 11. Telefone | 12. N.º Conselho | 13. Data |
| | | | |
| 14. Professor(a) - preceptor(a)/ chefe técnico do serviço | | 15. N.º Conselho | 16. Data |
| | | | 30/5/2023 |
| CAMPOS DE 17 e 18 DE RESPONSABILIDADE DA UNIDADE DE LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA | | | |
| 17. Custo unitário do medicamento ³ | 18. Custo total do tratamento | | |
| | | | |
| INTERNADOS AIH - CAMPOS DE 19 a 23 DE RESPONSABILIDADE DA UNIDADE SOLICITANTE | | | |
| 19. Código da AIH ⁴ 030 804 0015 | 20. Valor da AIH ⁴ Não tem no Siglap | | |
| | | | |
| 21. Chefe da Unidade (nome legível e assinatura) ⁵ | 22. Número do Conselho | 23. Data | |
| | | | |
| <small>1. A ULPC preencherá o custo do exame e comunicará à Unidade solicitante caso haja necessidade de anexar os artigos à solicitação. 2. Preferencialmente Meta-análises e Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados; 3. A cargo da ULPC 4. Consultar tabela unificada do SUS: http://siglap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/geral/ncic.jsp 5. Necessária esta assinatura apenas se pedido enquadrado nos critérios expressos no item 9 deste formulário</small> | | | |

MOD.HC- 706144

Relatório médico



Hospital das Clínicas da UFMG
Memorando

| | | | |
|---|--|------|--|
| DATA | 23/5/2023 | Nº | |
| DE | Oncologia Pediátrica | PARA | |
| ASSUNTO | Realização de nível sérico de mitotano | | |
| <p>Trata-se de paciente com diagnóstico de carcinoma de suprarenal e encontra-se em tratamento neste hospital desde março/2023.</p> <p>Atualmente este paciente realiza tratamento conforme protocolo do Children's Oncology Group ARAR 0332, fazendo uso de quimioterapia venosa e de mitotano (via oral), com indicação de realizar controle deste medicamento através de níveis séricos realizados (aproximadamente 1x/mês por 18 meses). Assim, solicita autorização para realização de nível sérico de mitotano para este paciente.</p> <p>Contando com a compreensão, após o atendimento.</p> | | | |
| celular: | [Redacted] | | |

MOD.022659-HC

Hospital das Clínicas da UFMG

>> Solicitação de Procedimentos Diagnósticos, Terapêuticos

Nome do paciente: (nome social quando aplicável) [Redacted] Data de Nascimento: [Redacted]

Nome de registro civil: (somente em caso de uso do nome social) [Redacted] Idade: 4 anos

Data: 23/5/2023 Hora: [Redacted] Sexo: (M) Gênero: (M) Unidade de Internação/Leito: [Redacted]

Propedéutica:
 Diagnóstico por Imagem Patologia Clínica Endoscopia Cardiologia Outros

Diagnóstico Principal ou suspeita diagnóstica:
 Trata-se de paciente com diagnóstico de carcinoma de suprarenal, caso no AP de 27/3/2023, em tratamento neste serviço conforme protocolo do Children's Oncology Group ARAR 0332, fazendo uso de mitotano, com indicação de realizar controle de nível sérico.

Descrição da solicitação:
 ① Nível sérico de mitotano.

Prioridade de atendimento:
 Urgente Rotina Data da coleta: ___/___/___ Hora: ___:___

Orientações de coleta ou preparo:
 Paciente com indicação de realizar nível sérico de mitotano 1x/mês por aproximadamente 18 meses. O 1º nível está com prescrição para ser realizado na 1ª semana de junho/2023
 Observação: Registrar resultado de creatinina anterior, caso solicite RM ou TC junho/2023

PACIENTE INTERNADO
 Clínica Solicitante: [Redacted]
 Contato para comunicação de resultado: [Redacted]

Em caso de acionamento de contingência para exames da unidade de Patologia Clínica, poderão ser solicitados apenas os exames que constam no verso desse impresso.

MOD.04720 - HC Av. Prof. Alfredo Balena, 110, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG - (31)3307.9300 - www.hc.ufmg.br

Prescrição:

Sem prescrição, trata-se de pedido de exame.

2. Contexto

Trata-se de paciente pediátrico, 4 anos, com diagnóstico de carcinoma de suprarenal. Atualmente em tratamento com quimioterapia venosa e mitotano. Nesse contexto a equipe médica assistente indicou o monitoramento do nível sérico de mitotano com objetivo de titular tratamento para faixa terapêutica e evitar faixa tóxica.

Sobre a doença: O tratamento primário com mitotano pode ser indicado para pacientes com carcinoma de suprarenal histologicamente comprovado nos quais a cirurgia é incompleta, inviável ou contraindicada. A qualidade da literatura disponível sobre a monoterapia com mitotano é pobre e os resultados são altamente variáveis. A maioria dos estudos foi realizada nos primeiros anos sem monitoramento da resposta tumoral com imagem adequada. Além disso, o mitotano tem sido frequentemente administrado de forma inadequada; grande parte da variabilidade nos resultados pode ser atribuída a concentrações séricas subterapêuticas.(1)

3. Pergunta estruturada

P – Paciente com diagnóstico de carcinoma de suprarenal em tratamento com mitotano;

I – Monitoramento de nível sérico do mitotano;

C – Ausência de monitoramento de nível sérico;

O – Eventos adversos, resposta terapêutica.

Pergunta descritiva: O monitoramento de nível sérico do mitotano em pacientes com diagnóstico de carcinoma de suprarenal em tratamento com mitotano pode reduzir eventos adversos e aumentar a resposta terapêutica quando comparado com ausência de monitoramento de nível sérico?

4. Descrição da tecnologia solicitada

Monitoramento de nível sérico da droga através da técnica de cromatografia gasosa/detecção de ionização de chama.

<https://www.labcorp.com/tests/808159/mitotane-serum-or-plasma#:~:text=Usual%20therapeutic%20doses%20produce%20mitotane%20serum%20concentrations%20%3C100%20%2C%20%2B5g%2FmL.>

Acesso em 13/06/2023

Indicação de bula ANVISA

Os níveis plasmáticos de mitotano devem ser monitorados a fim de se ajustar a dose, especialmente se altas doses iniciais forem consideradas necessárias. Os ajustes de dose podem ser necessários para atingir os níveis terapêuticos desejados, na janela entre 14 e 20 mg/L, e evitar reações adversas específicas.

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LISODREN>

Acesso em 13/06/2023

5. Regulação sanitária

Registro ANVISA = não encontrado

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/>

Acesso em 13/06/2023

6. Evidências encaminhadas

- ***Clinical role of determination of plasma mitotane and its metabolites levels in patients with adrenal cancer: results of a long-term follow-up. J Exp Ther Oncol. 2005;5(2):125-32. PMID: 16471038.(2)***

Resumo do estudo: estudo observacional com objetivo de avaliar as relações entre os níveis plasmáticos de mitotano (o,p'-DDD) e seus metabólitos, o,p'-DDA e o,p'-DDE, e a eficácia da terapia com mitotano durante um tratamento prolongado. Foram incluídos no estudo n=18 pacientes, com idades entre 11 e 70 anos. Foi observado que o nível plasmático de o,p'-DDD superior a 44 μ M/L, considerado curativo, foi atingido em nove casos. A relação o,p'-DDA/o,p'-DDD aumentou significativamente principalmente nos primeiros 1-3 meses de terapia. Os níveis de o,p'-DDE aumentaram lentamente, atingindo valores mais altos na terapia de longo prazo, ao longo de 12 meses de administração de mitotano. No grupo de pacientes com estágio regional ou metastático, tanto os níveis de o,p'-DDE quanto as razões o,p'-DDE/o,p'-DDD foram maiores nos sobreviventes do que nos não sobreviventes. Foi concluído que o estudo sugere que as concentrações plasmáticas de o,p'-DDE estiveram mais relacionadas com melhora clínica ou remissão do que os níveis de o,p'-DDD.

- ***Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. Eur J Endocrinol. 2013 Jul 29;169(3):263-70. doi: 10.1530/EJE-13-0242. PMID: 23704714.(3)***

Resumo do estudo: estudo observacional retrospectivo com pacientes de 6 centros com o objetivo de comparar a sobrevida livre de recorrência (RFS) em pacientes que atingiram e mantiveram concentrações de mitotano ≥ 14 mg/l versus pacientes que não o fizeram. Foi observado que dos 122 pacientes incluídos, 63 pacientes (52%) alcançaram e mantiveram durante um acompanhamento

médio de 36 meses as concentrações alvo de mitotano (grupo 1) e 59 pacientes (48%) não (grupo 2). A recorrência do carcinoma de suprarenal foi observada em 22 pacientes do grupo 1 (35%) e 36 pacientes do grupo 2 (61%). Na análise multivariada, a manutenção das concentrações-alvo de mitotano foi associada a um RFS significativamente prolongado (HR de recorrência: 0,418, 0,22-0,79; P = 0,007), enquanto o risco de morte não foi significativamente alterado (HR: 0,59, 0,26-1,34; P=0,20). Toxicidade de graus 3-4 foi observada em 11 pacientes (9%) e foi controlada com a descontinuação temporária do mitotano. Nenhum dos pacientes descontinuou o mitotano definitivamente por toxicidade.

- ***The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. Endocr Relat Cancer. 2010 Feb 18;17(1):265-72. doi: 10.1677/ERC-09-0190. PMID: 20026647.(4)***

Resumo do estudo: estudo observacional retrospectivo com pacientes de um único centro de 43 pacientes consecutivos com o objetivo de avaliar a sobrevida a longo prazo após tratamento cirúrgico ativo combinado com mitotano monitorado (para reduzir os efeitos colaterais da droga). Os pacientes tinham alta proporção de tumores em estágio avançado (67%), porém a taxa de ressecção completa foi alta (77%). Foi observado que a sobrevida em 5 anos específica da doença foi alta (64,1%); muito alto para pacientes com tumores de baixo estágio sem relação evidente com os níveis de mitotano. Pacientes com tumores em estágio avançado tiveram uma clara vantagem de sobrevida com níveis de mitotano acima do limiar de 14 mg/l no soro. A taxa de risco para pacientes com altos níveis de mitotano versus todos os pacientes indica um efeito significativo da droga.

- ***Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jun;85(6):2234-8. doi: 10.1210/jcem.85.6.6619. PMID: 10852456.(5)***

Resumo do estudo: série de casos com 8 pacientes com câncer adrenocortical foram tratados com baixas doses de mitotano (2-3 g por dia) enquanto monitoravam os níveis plasmáticos da droga. Um aumento progressivo nas concentrações plasmáticas de mitotano foi observado durante o tratamento, e uma correlação linear altamente significativa foi encontrada entre os níveis plasmáticos da droga e a dose total de mitotano. O limiar terapêutico foi alcançado em todos os pacientes após 3-5 meses e uma dose total de mitotano de 283-387 g/dia (mediana, 363). A duração do tratamento foi de 8-40 meses (mediana, 9). A toxicidade foi controlável em todos, exceto um paciente, que descontinuou o tratamento.

7. Evidências recuperadas na busca

➤ Sumário de evidência UptoDate (tópico “*Treatment of adrenocortical carcinoma*”)(1)

“Nossa abordagem de medir os níveis séricos de mitotano, visando uma faixa de 14 a 20 mcg/mL, foi validada em vários estudos como correlacionada com a resposta terapêutica, minimizando a toxicidade. Como exemplos:

- Uma série retrospectiva que incluiu 91 pacientes que receberam mitotano para carcinoma de suprarenal irressecável ou metastático que foram submetidos a análise dos níveis séricos de mitotano dentro de três meses após atingir a melhor resposta ao mitotano com ou sem quimioterapia. Um número significativamente maior de respondedores (11 de 17 respondedores) tinha níveis séricos de mitotano >14 mcg/mL, e dos seis respondedores que tinham níveis mais baixos, todos estavam recebendo quimioterapia concomitante. A sobrevida também foi significativamente maior entre os pacientes com níveis >14 mcg/mL (sobrevida mediana 24 versus 18 meses, HR para morte 0,52, IC 95% 0,28-0,97).
- Em um estudo prospectivo, o monitoramento terapêutico alcançou melhor tolerância à terapia adjuvante com mitotano com menos efeitos colaterais.
- Além disso, no cenário adjuvante, melhores resultados para pacientes com níveis terapêuticos de mitotano foram mostrados em um relato de 43 pacientes consecutivos submetidos a tratamento cirúrgico para carcinoma de suprarenal seguido por mitotano monitorado; 29 (67 por cento) tinham tumores em estágio III ou IV, e 33 foram submetidos a cirurgia potencialmente curativa. Quatro pacientes tratados antes de 1990 (quando o monitoramento do mitotano não estava disponível) receberam uma dose baixa da droga (1 g duas vezes ao dia), enquanto outros 13 não toleraram a droga e foram mantidos em níveis mais baixos; 24 pacientes (75% dos quais com tumores em estágio III ou IV) foram mantidos com níveis de mitotano superiores a 14 mcg/mL. Apesar da preponderância de tumores em estágio III e IV, a taxa de sobrevida específica da doença em cinco anos foi alta (64 por cento). Quando a HR para morte por carcinoma de suprarenal foi comparada ao longo do tempo entre os pacientes com altos níveis de mitotano versus os pacientes com doses mais baixas ou sem tratamento com mitotano, houve um efeito de sobrevida positivo que persistiu até quatro anos após a cirurgia.”

“Cada paciente metaboliza o mitotano em graus diferentes e, portanto, requer uma dosagem única para atingir níveis sanguíneos terapêuticos. Níveis séricos terapêuticos podem às vezes ser alcançados com baixas doses de mitotano. Como exemplo, em uma série de oito pacientes recebendo 3 g diariamente (da formulação não micronizada), as concentrações terapêuticas (14 a 20 mcg/mL) foram alcançadas em três a cinco meses (após uma dose cumulativa de aproximadamente 360 g) , e

cinco pacientes mantiveram benefício clínico (doença estável ou livre de doença) com toxicidade mínima por 8 a 40 meses com apenas 1 a 2 g por dia.

Foram descritos polimorfismos hereditários em enzimas metabolizadoras de drogas que podem prever a resposta individual ao mitotano adjuvante. No entanto, atualmente, não há papel clínico definido para a genotipagem antes do início da terapia com mitotano neste ou em qualquer outro cenário.

Nos Estados Unidos e no Canadá, os níveis plasmáticos de mitotano podem ser medidos em laboratórios comerciais e alguns centros acadêmicos; na Europa, eles estão disponíveis através da HRA Pharma, que distribui o mitotano como um medicamento órfão. Recomendamos monitorar os níveis plasmáticos de mitotano em todos os pacientes, se possível, conforme descrito abaixo.”

➤ **Sumário de evidência Dynamed (tópico “Adrenocortical Carcinoma”)(6)**

“Manejo da Terapia com Mitotano

- Monitoramento sanguíneo sugerido durante a terapia com mitotano

Níveis de mitotano

- Verifique o nível sérico a cada 3-4 semanas para adaptar a dosagem de acordo com a tolerabilidade e o nível sanguíneo (após atingir um platô, o intervalo de monitoramento do mitotano pode ser estendido)
- o nível alvo de mitotano é 14-20 mg/L (menos atividade antitumoral abaixo de 14 mg/mL e maior risco de efeitos adversos gastrointestinais e neurológicos acima de 20 mg/L)”

O embasamento para o monitoramento do nível sérico veio de um guideline da especialidade.

➤ **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da CONITEC**

Não há documento da CONITEC sobre o tema.

8. Sumário das evidências

NA= não se aplica

9. Aplicabilidade

9.1 Tabela de procedimentos do SUS (SIGTAP)

Paciente possui APAC codificada no segundo procedimento:

03.04.07.001-7 - QUIMIOTERAPIA DE CANCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 1ª LINHA

R\$ - 1.700,00

9.2 Lista RENAME

Não se aplica.

9.3 Custo do exame

O custo por exame é de R\$ 855,00 (preço L2L para o HC).

10. Considerações

- Não há estudos de boa qualidade que avaliaram os benefícios do monitoramento do nível sérico de mitotano em pacientes com carcinoma de suprarenal em tratamento com mitotano. O carcinoma de suprarenal é uma condição rara, o que dificulta a realização de estudos de boa qualidade;
- Há recomendação de especialistas sobre o monitoramento do nível sérico de mitotano em pacientes com carcinoma de suprarenal em tratamento com mitotano;
- Há indicação de bula do fabricante para o monitoramento do nível sérico de mitotano;
- Não há protocolo ou diretriz da CONITEC sobre o tema;
- Os sumários de evidência, *UptoDate* e *Dynamed*, mencionam a utilização do monitoramento do nível sérico de mitotano em pacientes com carcinoma de suprarenal em tratamento com mitotano;
- Segundo a equipe médica assistente o monitoramento sérico deve ser realizado mensalmente por um período de 18 meses. O custo para o hospital seria de R\$ 855,00 por mês. O paciente atualmente tem APAC vigente (QUIMIOTERAPIA DE CANCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 1ª LINHA) no valor de R\$ - 1.700,00.

11. Recomendações

- Trata-se de condição rara, com poucos dados na literatura que adequadamente embasem o monitoramento do nível sérico de mitotano em pacientes com carcinoma de suprarenal em tratamento com mitotano. Entretanto, há plausibilidade na solicitação da tecnologia, que pode ser verificada pelos *guidelines* da especialidade, sumários de evidência e indicação de bula.

Referências

1. André Lacroix, MD Gary D Hammer, MD P. Treatment of adrenocortical carcinoma. UpToDate - 13/06/2023. 2023.
2. Kasperlik-Zaluska AA, Cichocki A. Clinical role of determination of plasma mitotane and its metabolites levels in patients with adrenal cancer: results of a long-term follow-up. J Exp Ther Oncol [Internet]. 2005;5(2):125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16471038>
3. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. Eur J Endocrinol [Internet]. 2013 Sep;169(3):263–70. Available from: <https://academic.oup.com/ajendo/article/169/3/263/6661700>
4. Wängberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, Nilsson B, Nilsson O, Jakobsson CE, et al. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. Endocr Relat Cancer [Internet]. 2010 Mar;17(1):265–72. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/17/1/265.xml>
5. Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V, et al. Low-Dose Monitored Mitotane Treatment Achieves the Therapeutic Range with Manageable Side Effects in Patients with Adrenocortical Cancer 1. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2000 Jun;85(6):2234–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.85.6.6619>
6. Habra MA. Adrenocortical Carcinoma. Dynamed - 13/06/2023. 2023.