



**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

PTC 01/2018

**Eficácia, efetividade, segurança e estimativa simplificada
de impacto orçamentário de temozolomida para gliomas
de baixo grau**

**Efficacy, effectiveness, safety and simplified estimate of budgetary
impact of temozolomide
for low-grade gliomas**

**Eficacia, efectividad, seguridad y estimación simplificada de impacto
presupuestario de temozolomida para
gliomas de bajo grado**

2018. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE –
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901 Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Vânia Eloisa de Araújo Silva
CCATES/UFMG

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes
Almeida
CCATES/UFMG

Lívia Lovato Pires de Lemos
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior
Departamento Farmácia Social–
FAFAR/UFMG Coordenador
CCATES/UFMG

Prof.^a Juliana Alvares Departamento
Farmácia Social– FAFAR/UFMG
Coordenador CCATES/UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Temozolomida

Demandante: Conselho Nacional de Justiça (CNJ)

Indicação: Tratamento de gliomas de baixo grau (astrocitoma grau II, oligodendroma grau II e oligoastrocitoma grau II) em adultos.

Contexto: Os gliomas são tumores neuroepiteliais provenientes das células gliais de suporte do sistema nervoso central (SNC). São o tipo mais comum de tumores cerebrais primários em adultos e surgem de diferentes tipos de células gliais, que apoiam e protegem os neurônios do SNC. Os tumores gliais consistem em astrocitomas, oligodendrogliomas, oligo-astrocíticos mistos e tumores glioneuronais mistos, que surgem a partir de células astrocitárias, oligodendrogliais, mistas, oligo-cíticas ou neuronais, respectivamente. O sistema de classificação da OMS classifica os gliomas do grau I (grau mais baixo) até o grau IV (grau mais alto), com base em características histopatológicas, como atipia citológica, anaplasia, atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose.

Caracterização da tecnologia: A temozolomida é um fármaco desenvolvido originalmente pelo laboratório farmacêutico Schering-Plough, que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antineoplásicos – outros agentes alquilantes. É utilizada pela via intravenosa e oral.

Pergunta: O uso da temozolomida é mais eficaz, efetivo e seguro que a radioterapia isolada após o tratamento cirúrgico de glioma de baixo grau após a cirurgia, ou após a progressão da doença com a radioterapia após a cirurgia em adultos?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases eletrônicas Cochrane Library, Medline (Pubmed), LILACS e EMBASE. Foi incluído um ensaio clínico randomizado sobre temozolomida em monoterapia comparada à radioterapia isolada; um ensaio clínico sem braço de comparação e um estudo de coorte não concorrente com braço de comparação que avaliaram a temozolomida concomitantemente à radioterapia; e dois estudos de coorte não concorrente sem braço de comparação sobre a temozolomida após a progressão da doença com radioterapia. Os estudos avaliaram o medicamento por via oral para os seguintes gliomas de grau II: astrocitoma, oligodendroma e oligoastrocitoma. Estudos sem braço de comparação foram considerados para a análise de desfechos de segurança. Foram utilizadas as ferramentas de risco de viés da Colaboração Cochrane e escala

Newcastle-Ottawa para verificar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Adicionalmente, foram consultadas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias da Saúde (ATS) para verificar suas recomendações sobre uso da temozolomida para gliomas.

Evidências científicas: Segundo a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, os ensaios clínicos incluídos apresentaram, em geral, alto risco de viés, o que pode levar a superestimação do efeito. Os estudos de coorte incluídos apresentaram, de maneira geral, baixa qualidade metodológica segundo a ferramenta *Newcastle-Ottawa*. Para a temozolomida em monoterapia em comparação com a radioterapia isolada, no ensaio clínico randomizado aberto EORTC 22033–2603 não foram verificados resultados estatisticamente significantes para os desfechos de maior relevância: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), e a segurança foi pior com a temozolomida. Para temozolomida concomitantemente à radioterapia, no estudo observacional de Gai et al. (2016), a SLP foi maior para os pacientes que utilizaram temozolomida concomitante à radioterapia que para os pacientes que utilizaram a radioterapia isolada. No entanto, não houve diferença entre os grupos quanto à SG. No ensaio clínico sem braço de comparação RTOG 0424, a frequência de eventos adversos com temozolomida e radioterapia foi superiores aos esperados apenas com a radioterapia, entretanto toxicidades tardias graves não foram observadas. Para a avaliação do tratamento após a progressão com radioterapia foram incluídos dois estudos observacionais sem braço de comparação, conduzidos por Chamberlain, (2008) e Taal et al., (2011), os quais não suportam a indicação de temozolomida neste contexto.

Experiências internacionais: Não existem recomendações de outras agências internacionais de ATS para o uso da temozolomida em gliomas de baixo grau. No entanto, a *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Scottish Medicals Consortium* (SMC) recomendaram o uso da temozolomida em pacientes com astrocitoma de alto grau (III e IV). A agência *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) não recomenda o uso do medicamento em seu sistema de saúde, para nenhum grau de glioma. No contexto canadense, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), atualmente, encontra-se em processo de avaliação da tecnologia, porém as duas províncias consultadas

(*British Columbia* e *Ontario*) fazem reembolso/financiamento para a temozolomida para gliomas de graus III e IV recém-diagnosticados.

Análise de impacto orçamentário (AIO): Foi realizado um único cenário para a AIO com horizonte temporal de cinco anos (2019-2023), para a incorporação da temozolomida em cápsulas para tratamento de gliomas de baixo grau considerando o uso desse medicamento concomitantemente à radioterapia. Foi feita uma análise de sensibilidade, com variação de 28% para o peso e de 12% na altura. Esses valores foram assumidos para simular a média do peso das mulheres brasileira, segundo estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O custo incremental em cinco anos variou entre R\$ 121 milhões e R\$ 196 milhões.

Discussão: Os gliomas de baixo grau são os tumores primários mais prevalentes do sistema nervoso central, destacando-se o astrocitoma, oligodendroma e oligoastrocitoma. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Tumor Cerebral no Adulto do Ministério da Saúde, de 2012, elencam como principal tratamento para gliomas de grau II a cirurgia, se o tumor foi completamente ressecável, ou cirurgia seguida por radioterapia, se houver confirmação ou suspeita de tumor residual. Em 2014, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) avaliou e não recomendou a incorporação de temozolomida para o tratamento de gliomas de alto grau (III e IV), para os quais há indicação de quimioterapia segundo a DDT. Do ponto de vista da análise do impacto orçamentário, embora com um baixo nível de evidência, foi simulado o cenário para o uso de temozolomida no contexto após a cirurgia e concomitantemente à radioterapia, no qual foi estimado um custo incremental, em cinco anos, entre R\$ 121 milhões e R\$ 154 milhões. Com as evidências científicas levantadas por esse PTC, em sua maioria de baixa qualidade metodológica, e considerando os resultados de sobrevida global, concluímos pela recomendação contra o uso da temozolomida em monoterapia após a cirurgia (evidência forte); recomendação contra o uso da temozolomida concomitante à radioterapia após a cirurgia (evidência de baixa qualidade); e recomendação contra o uso da temozolomida em monoterapia após a progressão da doença com radioterapia (evidência de baixa qualidade).

ABSTRACT

Technology: Temozolomide

Applicant: National Council of Justice (Conselho Nacional de Justiça, CNJ)

Indication: Treatment of low-grade gliomas (grade II astrocytoma, grade II oligodendroma and grade II oligoastrocytoma) in adults.

Background: Gliomas are neuroepithelial tumors from supportive glial cells of the central nervous system (CNS). They are the most common type of primary brain tumors in adults and arise from different types of glial cells, which support and protect the CNS neurons. Glial tumors consist of astrocytomas, oligodendrogliomas, mixed oligo-astrocytes, and mixed glioneuronal tumors, arising from astrocytic, oligodendroglial, mixed, oligo-cytic or neuronal cells, respectively. The WHO classification system classifies these tumors in grade I (lower grade) to grade IV (highest grade) gliomas, based on histopathological features, such as cytologic atypia, anaplasia, mitotic activity, microvascular proliferation, and necrosis.

Technology characterization: Temozolomide is a drug originally developed by the Schering-Plow Pharmaceutical Laboratory, which belongs to the pharmacotherapeutic group of antineoplastic agents - other alkylating agents. It is used intravenously and orally.

Question: Is the use of temozolomide more effective, effective and safe than radiotherapy alone after surgical treatment of low grade glioma after surgery or after disease progression with radiation therapy after surgery in adults?

Search and analysis of scientific evidence: The electronic databases Cochrane Library, Medline (Pubmed), LILACS and EMBASE were searched. We included one randomized clinical trial of temozolomide monotherapy compared to isolated radiotherapy; one clinical trial without comparison arm and a non-concurrent cohort study with comparison arm that evaluated temozolomide concomitantly with radiotherapy; and two non-concurrent cohort studies without comparison arm about temozolomide after disease progression with radiotherapy. The studies evaluated the drug taken orally for the following grade II gliomas: astrocytoma, oligodendroma and oligoastrocytoma. Studies without comparison arm were considered for the analysis of safety outcomes. Cochrane Collaboration and Newcastle-Ottawa scale risk tools were used to verify the methodological quality of the included

studies. In addition, international health technology assessment agencies (HTA) were consulted to check their recommendations on the use of temozolomide for gliomas.

Scientific evidence: According to the risk of bias tool of the Cochrane Collaboration, the included clinical trials were at high risk of bias, which may lead to overestimation of the effect. The included cohort studies showed, in general, a low methodological quality according to the tool Newcastle-Ottawa. For temozolomide monotherapy compared to isolated radiotherapy, no statistically significant results were found in the open randomized clinical trial EORTC 22033-2603 for the most relevant outcomes: overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), and safety was worse with temozolomide. For temozolomide concomitantly with radiotherapy, in the observational study of Gai et al. (2016), PFS was higher for patients who used temozolomide concomitantly with radiotherapy than for patients who used radiotherapy alone. However, there was no difference between the groups regarding OS. In the clinical trial without comparison arm RTOG 0424 adverse events with temozolomide and radiotherapy were more frequent than with radiotherapy alone, however severe late toxicity was not observed. For the assessment of treatment after progression with radiotherapy, we included two observational studies without comparison arm were conducted by Chamberlain (2008) and Taal et al. (2011). They do not support the indication of temozolomide in this context.

International experiences: There are no recommendations from other international HTA agencies for the use of temozolomide in low grade gliomas. However, the Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and Scottish Medicals Consortium (SMC) have recommended the use of temozolomide in patients with grade III-IV astrocytoma. The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) does not recommend the use of the medicine in your healthcare system, for any degree of glioma. In the Canadian context, the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) is currently in the process of evaluating the technology, but the two consulted provinces (British Columbia and Ontario) do reimbursement / financing for temozolomide for newly diagnosed grade III-IV gliomas.

Budget impact analysis (BIA): A single scenario was performed for BIA with a five-year time horizon (2019-2023), for the incorporation of temozolomide capsules for the treatment of low-grade gliomas considering its use concomitantly with radiotherapy. A sensitivity analysis

was performed, with a variation of 28% for weight and 12% for height. These values were assumed to simulate the Brazilian women's weight average, according to estimates by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE). The incremental cost over five years ranged from R\$ 121 million to R\$ 196 million.

Discussion: Low-grade gliomas are the most prevalent primary tumors of the central nervous system, among them, astrocytomas, oligodendromas, and oligoastrocytomas stand out. The 2012 Diagnostic and Therapeutic Guidelines (DTG) for Adult Brain Tumor of the Brazilian Ministry of Health list surgery as the main treatment for completely resectable grade II gliomas, which may be followed by radiotherapy if there is confirmation or suspicion of residual tumor. In 2014, the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC) evaluated and did not recommend the incorporation of temozolomide for the treatment of high grade gliomas (III and IV), for which chemotherapy is indicated in the DTG. With respect of BIA, despite the low level of evidence, we used the scenario of temozolomide in the postoperative setting and concomitantly with radiotherapy. The incremental cost was estimated, in five years, between R\$ 121 million and R\$ 154 million. With the scientific evidence raised by this report, mostly of poor methodological quality, and considering the overall survival results, we conclude the following: recommendation against the use of temozolomide monotherapy after surgery (strong evidence); recommendation against the use of temozolomide concomitant with radiation therapy after surgery (low quality evidence); and a recommendation against the use of temozolomide monotherapy following disease progression with radiation therapy (low quality evidence).

RESÚMEN

Tecnología: Temozolomida

Demandante: Consejo Nacional de Justicia (Conselho Nacional de Justiça, CNJ)

Indicación: Tratamiento de gliomas de bajo grado (astrocitoma grado II, oligodendroma grado II y oligoastrocitoma grado II) en adultos.

Contexto: Los gliomas son tumores neuroepiteliales provenientes de las células gliales de soporte del sistema nervioso central (SNC). Son el tipo más común de tumores cerebrales primarios en adultos y surgen de diferentes tipos de células gliales, que apoyan y protegen las neuronas del SNC. Los tumores gliales consisten en astrocitomas, oligodendrogliomas, oligo-astrocíticos mixtos y tumores gleteuronales mixtos, que surgen a partir de células astrocitarias, oligodendrogliales, mixtas, oligo-cíticas o neuronales, respectivamente. El sistema de clasificación de la OMS clasifica los gliomas del grado I (grado más bajo) hasta el grado IV (grado más alto), con base en características histopatológicas, como atipia citológica, anaplasia, actividad mitótica, proliferación microvascular y necrosis.

Caracterización de la tecnología: La temozolomida es un fármaco desarrollado originalmente por el laboratorio farmacéutico Schering-Plough, que pertenece al grupo farmacoterapéutico de los agentes antineoplásicos - otros agentes alquilantes. Se utiliza por vía intravenosa y oral.

Pregunta: ¿El uso de la temozolomida es más eficaz, efectivo y seguro que la radioterapia sola después del tratamiento quirúrgico de glioma de bajo grado después de la cirugía, o después de la progresión de la enfermedad con la radioterapia después de la cirugía en adultos?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se investigaron las bases electrónicas Cochrane Library, Medline (Pubmed), LILACS y EMBASE. Se incluyó un ensayo clínico aleatorizado sobre la temozolomida en monoterapia comparada con la radioterapia sola; un ensayo clínico sin brazo de comparación y un estudio de cohorte no concurrente con brazo de comparación que evaluaron la temozolomida concomitantemente a la radioterapia; y dos estudios de cohorte no concurrente sin brazo de comparación sobre la temozolomida tras la progresión de la enfermedad con radioterapia. Los estudios evaluaron el medicamento por vía oral para los siguientes gliomas de grado II: astrocitoma, oligodendroma y

oligoastrocitoma. Los estudios sin brazo de comparación se consideraron para el análisis de resultados de seguridad. Se utilizaron las herramientas de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane y escala Newcastle-Ottawa para verificar la calidad metodológica de los estudios incluidos. Adicionalmente, se consultó a agencias internacionales de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) para verificar sus recomendaciones sobre el uso de la temozolomida para gliomas.

Evidencias científicas: Según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, los ensayos clínicos incluidos presentaron, en general, alto riesgo de sesgo, lo que puede llevar a la sobreestimación del efecto. Los estudios de cohorte incluidos presentaron, de manera general, baja calidad metodológica según la herramienta Newcastle-Ottawa. Para la temozolomida en monoterapia en comparación con la radioterapia sola, en el ensayo clínico aleatorizado abierto EORTC 22033-2603 no se verificaron resultados estadísticamente significativos para los resultados de mayor relevancia: supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) la seguridad fue peor con la temozolomida. Para la temozolomida concomitantemente a la radioterapia, en el estudio observacional de Gai et al. (2016), la SLP fue mayor para los pacientes que utilizaron temozolomida concomitante a la radioterapia que para los pacientes que utilizaron la radioterapia sola. Sin embargo, no hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la SG. En el ensayo clínico sin brazo de comparación RTOG 0424 los eventos adversos con temozolomida y radioterapia han sido superiores a los esperados sólo con la radioterapia, todavía no se observó toxicidad tardía grave. Para la evaluación del tratamiento después de la progresión con radioterapia se incluyeron dos estudios observacionales sin brazo de comparación, conducidos por Chamberlain, (2008) y Taal et al., (2011), los cuales no soportan la indicación de temozolomida en este contexto.

Experiencias internacionales: No existen recomendaciones de otras agencias internacionales de ETS para el uso de la temozolomida en gliomas de bajo grado. Sin embargo, la Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), el Instituto para la salud y el cuidado de la salud (NICE) y el Scottish Medicals Consortium (SMC) recomendaron el uso de la temozolomida en pacientes con astrocitoma de alto grado (III y III) IV). La agencia All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) no recomienda el uso del medicamento en su sistema de salud, para ningún grado de glioma. En el contexto canadiense, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), actualmente, se encuentra en

proceso de evaluación de la tecnología, pero las dos provincias consultadas (British Columbia y Ontario) hacen reembolso / financiación para la temozolomida para gliomas de grados III y IV recién diagnosticados.

Análisis de impacto presupuestario (AIP): Se realizó un único escenario para la AIO con horizonte temporal de cinco años (2019-2023), para la incorporación de la temozolomida en cápsulas para el tratamiento de gliomas de bajo grado. Se realizó un análisis de sensibilidad, con una variación del 28% para el peso y del 12% en la altura. Estos valores fueron asumidos para simular el promedio del peso de las mujeres brasileñas, según estimaciones del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE). El costo incremental en cinco años varía entre R\$ 121 y R\$ 196 millones.

Discusión: Los gliomas de bajo grado son los tumores primarios más prevalentes del sistema nervioso central, destacándose el astrocitoma, oligodendroma y oligoastrocitoma. Las Directrices Diagnósticas y Terapéuticas (DDT) del Tumor Cerebral en el Adulto del Ministerio de Salud de Brasil, de 2012, elencan como principal tratamiento para gliomas de grado II la cirugía, si el tumor ha sido completamente resecable, o cirugía seguida por radioterapia, si hay confirmación o sospechosa de tumor residual. En 2014, la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en SUS (CONITEC) evaluó y no recomendó la incorporación de temozolomida para el tratamiento de gliomas de alto grado (III y IV), para los cuales hay indicación de quimioterapia según la DDT. Desde el punto de vista del análisis del impacto presupuestario, aunque con un bajo nivel de evidencia, fue simulado el escenario para el uso de temozolomida en el contexto después de la cirugía y concomitantemente a la radioterapia, en el cual se estimó un costo incremental, en cinco años, entre R\$ 121 y R\$ 196 millones. Con las evidencias científicas planteadas por ese reporte, en su mayoría de baja calidad metodológica, y considerando los resultados de supervivencia global, concluimos por la recomendación contra el uso de la temozolomida en monoterapia después de la cirugía (evidencia fuerte); recomendación contra el uso de la temozolomida concomitante a la radioterapia después de la cirugía (evidencia de baja calidad); y una recomendación contra el uso de la temozolomida en monoterapia después de la progresión de la enfermedad con radioterapia (evidencia de baja calidad).

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	14
2. A DOENÇA.....	15
2.3. Tratamento	17
2.4. Tratamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde	21
3. A TECNOLOGIA:	23
3.1. Aspectos sanitários, farmacodinâmicos, farmacocinéticos e farmacotécnicos	23
3.2. Informações sobre o medicamento	26
3.2.1. Posologia e Forma de Administração:.....	26
3.2.2. Reações Adversas.....	29
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	33
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS	34
6. RESULTADOS	36
6.1. Temozolomida em monoterapia após cirurgia	37
6.1.1. Descrição do estudo incluído (ensaio clínico randomizado)	37
6.1.2. Sobrevida global	39
6.1.3. Sobrevida livre de progressão	39
6.1.4. Segurança	40
6.1.5. Qualidade de vida.....	40
6.1.6. Função cognitiva.....	41
6.2. Temozolomida associada à radioterapia após cirurgia	41
6.2.1. Resultados de efetividade (estudo de coorte com braço de comparação)	41
6.2.1.1. Sobrevida global	42
6.2.1.2. Sobrevida livre de progressão	42
6.2.2. Resultados de segurança (ensaio clínico sem braço de comparação)	43
6.3. Temozolomida após progressão com radioterapia	45
6.3.1. Resultados de segurança	45
6.4. Qualidade e risco de viés dos estudos incluídos	46
7. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS	48
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	50
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
REFERÊNCIAS	59

1. CONTEXTO

Em 2017, o Conselho Nacional de Justiça (CNJ) solicitou ao Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) a elaboração de parecer técnico-científico (PTC) sobre a temozolomida para o tratamento de gliomas de baixo grau em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento em todo o Brasil.

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS). No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de PTCs. Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do SUS.

2. A DOENÇA

2.1. Definição, aspectos clínicos e fisiopatológicos

Os tumores cerebrais são um conjunto de neoplasias, com diferentes graus de malignidade, que correspondem a um grupo altamente heterogêneo de diferentes entidades patológicas com origem em diferentes estruturas dos sistemas nervosos central e periférico e que acometem pacientes em diferentes faixas etárias. São tumores raros, que se dividem em primários (quando sua origem celular é proveniente do tecido cerebral) e secundários (quando provém de outros órgãos - metástase) (DEANGELIS, 2001; MCKINNEY, 2004)

A classificação da Organização Mundial da saúde (OMS) de tumores do sistema nervoso inclui um sistema de graus que traduz a escala de malignidade variável entre uma grande variedade de neoplasias em vez de ser estritamente um sistema de classificação histológica. Esta graduação histológica é um meio de prever o comportamento biológico de uma neoplasia. No contexto clínico, o grau de um tumor específico é um fator chave que influencia a escolha de terapias, particularmente determina o uso de radiação adjuvante e protocolos de quimioterapia específicos (LOUIS et al., 2016)

Os gliomas são tumores neuroepiteliais provenientes das células gliais de suporte do sistema nervoso central (SNC). São o tipo mais comum de tumores cerebrais primários em adultos e surgem de diferentes tipos de células gliais, que apoiam e protegem os neurônios do sistema nervoso central. A classificação dos gliomas tem sido tradicionalmente realizada por análise microscópica das seções tumorais (LI et al., 2009).

Os tumores gliais consistem em astrocitomas, oligodendrogliomas, oligo-astrocíticos mistos e tumores glioneuronais mistos, que surgem a partir de células astrocitárias, oligodendrogliais, mistas, oligo-cíticas ou neuronais, respectivamente. O sistema de classificação da OMS classifica os gliomas do grau 1 (grau mais baixo) até o grau 4 (grau mais alto), com base em características histopatológicas, como atipia citológica, anaplasia, atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose. Os gliomas de baixo grau (GBG) consistem em tumores de grau I, que não contêm nenhuma das características histológicas acima mencionadas, e tumores de grau II, caracterizados pela presença de atipia citológica

isolada. Os tumores astrocíticos de baixo grau incluem astrocitoma difuso, astrocitoma pilomixóide e xanthoastrocitoma pleomórfico (grau II da OMS), bem como astrocitoma celular com subependimia e astrocitoma pilocítico (tumores da categoria I da OMS). Os tumores oligodendrogliais de baixo grau incluem oligodendrogliomas e oligoastrocitoma (FORST et al., 2014; LOUIS et al., 2016).

O glioma de baixo grau representa um espectro de tipos de tumores com diversas características histológicas; no entanto, recentemente, análise molecular de tumores tem se tornado uma parte crítica da classificação e prognóstico do tumor. Em 2016, a atualização da classificação primária de tumores cerebrais passa incluir caracterização molecular, agora definindo tumores em fenótipo e genótipo (OBERHEIM BUSH; BUSH; CHANG, 2016).

Os sinais e sintomas clínicos dos GBG variam e são em grande parte atribuídos ao efeito da invasão da massa do parênquima circundante ou hidrocefalia obstrutiva. Convulsão é o sintoma presente em até 80% dos pacientes. Podem também apresentar alterações cognitivas ou comportamentais, déficits neurológicos focais ou sinais clínicos, ou sintomas de aumento da pressão intracraniana, como dor de cabeça ou papiledema. No entanto, os pacientes também podem ser assintomáticos, sem anormalidades evidentes no exame neurológico (FORST et al., 2014; POURATIAN et al., 2007).

2.2. Aspectos epidemiológicos

De acordo com os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de novos casos de câncer do SNC estimado para o Brasil para cada ano do biênio 2018-2019 é de 5.440 casos em homens e de 4.830 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,62 casos novos a cada 100 mil homens e 5,17 para cada 100 mil mulheres, correspondendo à décima e à nona posições, respectivamente, sem considerar os tumores de pele não melanoma (INCA, 2018).

O câncer do SNC representa 1,8% de todos tumores malignos no mundo (STEWART; WILD, 2014). Em termos de incidência, o câncer do SNC é o 13º tipo mais frequente em homens, com o risco estimado de 3,9/100 mil, e ocupa a 15ª posição entre as mulheres, com o risco estimado de 3,0/100 mil. As maiores taxas de incidência encontram-se nos países europeus.

Apesar de esse tipo de tumor ser relativamente raro, contribui de forma significativa para a mortalidade no mundo inteiro, principalmente quando se verifica em faixa etárias mais jovens (FERLAY et al., 2013).

Em 2012, mais de 66.000 tumores primários do SNC foram diagnosticados nos EUA, 30% (aproximadamente 20.000) dos quais foram gliomas. Em jovens adultos (20-34 anos), os gliomas representam 32% de todos os tumores primários do SNC, dos quais 17% são tumores astrocíticos; 28% destes são glioblastomas. Dados disponíveis não separam tumores de baixo grau e alto grau, assim, a incidência anual de GBG é difícil de determinar. Os GBG são mais comuns da segunda a quarta décadas de vida, com incidência máxima na terceira e quarta décadas de vida. (FORST et al., 2014; LOUIS et al., 2016).

2.3. Tratamento

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 *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG/Zubrod) (ADENDO 2), presença e ausência de sintomas neurológicos graves, condições clínicas, idade e preferências do paciente (LASHKARI et al., 2011). Além disso, espera-se que a introdução de parâmetros genotípicos, com testes moleculares, melhore o diagnóstico e manejo geral do paciente (OBERHEIM BUSH; CHANG, 2016).

Em pacientes com lesões tumorais assintomáticas, tumores pequenos, e com sintomas mínimos e controlados, pode ser utilizada uma conduta expectante. Os pacientes são acompanhados clinicamente e monitorados com exames de imagem, até que seja observada alguma progressão ou intercorrência: crescimento do tumor, piora clínica e/ ou aparecimento de novos sinais e sintomas. Os defensores desta conduta a justificam pelo adiamento dos efeitos deletérios potenciais de um tratamento cirúrgico em relação a sobrevida e qualidade de vida, principalmente nas crianças. A maior crítica a esta conduta reside no fato de que os exames de imagem não são capazes de diagnosticar o tipo histológico do tumor. A determinação do tipo histológico é muito importante na escolha do tratamento específico. Nos dias de hoje, a conduta expectante e observacional ainda

permanece como uma estratégia controversa de tratamento em pacientes assintomáticos e recém-diagnosticados com GBG. Esta conduta também não está indicada para pacientes com sinais e sintomas decorrentes do tumor que não são controlados por terapia medicamentosa (LASHKARI et al., 2011).

A cirurgia é base da terapia para GBG, mas a tomada de decisão é mais complicada do que em tumores de alto grau. Se um paciente é sintomático com crises mistas ou incontroladas, a decisão de cirurgia é direta. Muitos tumores de baixo grau, no entanto, são descobertos incidentalmente quando a imagem é feita para outras razões, como trauma, dores de cabeça ou vertigem, e são, portanto, assintomáticos. Se o tumor estiver assintomático, ou localizado no córtex, a decisão de cirurgia pode ser mais complexa. (JAKOLA et al., 2012; OBERHEIM BUSH; CHANG, 2016).

O manejo preciso de pacientes com GBG após a ressecção cirúrgica ainda deve ser determinado. A relação risco-benefício do tratamento com radiação e quimioterapia deve ser pesada para cada paciente individual. Estudos anteriores estratificaram os pacientes com glioma de baixo grau em alto e baixo risco com base em características clínicas da idade (mais velhos ou menores de 40 anos) e na extensão da ressecção (OBERHEIM BUSH; CHANG, 2016). Um grande estudo observacional prospectivo de pacientes com GBG de baixo risco (inferior a 40 anos de idade) que apresentaram ressecções totais, relatou que 52% dos pacientes tinham recorrência do tumor após cinco anos da cirurgia. Com base nesses dados, em pacientes que são considerados de baixo risco, definida como idade inferior a 40 anos com uma ressecção total bruta, a vigilância regular com ressonância magnética é indicada como opção, ao invés de tratamento posterior a cirurgia com radiação e quimioterapia (SHAW et al, 2008).

Na era da nova classificação de gliomas de baixo grau, o manejo de um paciente com menos de 40 anos da idade que teve uma ressecção total bruta de um astrocitoma de grau 2 (IDH tipo selvagem) permanece incerto. Esses pacientes são conhecidos por terem um prognóstico ruim e a observação pode não ser prudente e, nestes casos, pode ser utilizada uma radiação imediata com quimioterapia concomitante. É importante que os pacientes façam um acompanhamento rotineiro em longo prazo, porque a recorrência é quase

universal. Além disso, recomenda-se que os pacientes não ultrapassem os exames anuais de ressonância magnética. (OBERHEIM BUSH; CHANG, 2016)

Para pacientes classificados como de alto risco (idade maior do que 40 anos ou com ressecção subtotal) o tratamento posterior com radiação e quimioterapia no diagnóstico deve ser considerado. Historicamente, a terapia de radiação foi o principal tratamento após ressecção cirúrgica, com doses de 50 a 54 Gy em frações de 1,8 a 2 Gy durante 5 a 6 semanas. (SHAW et al, 2002).

Apesar da eficácia da radioterapia no tratamento de gliomas de baixo grau, sua ação é conhecida por múltiplos efeitos adversos; efeitos iniciais, em curto prazo, de fadiga e efeitos em longo prazo do declínio cognitivo e dos déficits de memória, assim como danos vasculares, déficits endócrinos e tumores secundários. Um grande RCT de fase III (RTOG 9802), iniciado em 1998, atribuiu aleatoriamente pacientes com GBG com alto risco (pacientes com mais de 40 anos ou com ressecção subtotal) apenas para radiação ou radiação mais quimioterapia com procarbazina, nitrosourea, lomustina e vincristina (PCV). Resultados de quase 12 anos (mediana) de acompanhamento demonstraram um benefício significativo na sobrevivência global em pacientes tratados com radiação e quimioterapia em comparação com a radiação isolada. Eles relataram uma sobrevivência global de 7,8 anos em pacientes tratados apenas com radiação, em comparação com 13,3 anos em pacientes tratados com radiação e quimioterapia (BUCKNER et al, 2016). Desta forma, com base nos resultados deste estudo, é indicado que pacientes com GBG de alto risco devam considerar uma combinação de radiação e quimioterapia no diagnóstico inicial. Em pacientes de alto risco com um diagnóstico de oligodendroglioma que tem prognóstico mais favorável, se houver preocupação com os efeitos ao longo prazo da radiação, pode-se considerar o tratamento apenas com quimioterapia no diagnóstico inicial. (BUCKNER; OBERHEIM BUSH; CHANG, 2016) (Figura 1).

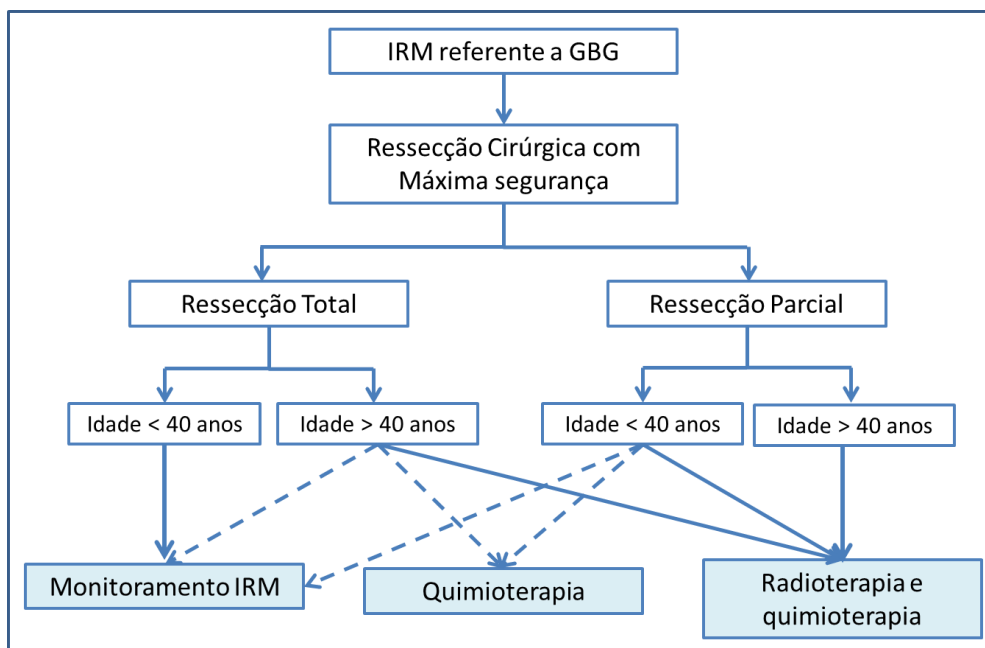


Figura 1. Estratégia para decisões de tratamento para glioma de baixo grau. As setas sólidas representam recomendações e as setas pontilhadas representam possíveis opções de tratamento caso a caso. IRM, Imagem de Ressonância Magnética; GBG, Glioma de Baixo Grau. Fonte: (OBERHEIM BUSH; CHANG, 2016)

A escolha da quimioterapia também está em investigação ativa. As opções no tratamento da quimioterapia podem incluir a quimioterapia com PCV, se segura na perspectiva de toxicidade, versus um agente quimioterapêutico alternativo (temozolomida). O esquema PCV foi originalmente utilizado nos primeiros ensaios para o GGBs, com base na sua eficácia em tumores de maior grau. Ele tem sido substituído por temozolomida em ensaios posteriores com base na expectativa de eficácia semelhante entre as terapias (STUPP et al, 2005), embora ainda não tenham sido encontradas evidências de superioridade da terapia com temozolomida para tratamento de Gliomas de Alto Grau (CONITEC, 2014). Desta forma, é importante e necessário avaliar a evidência disponível do uso dessa alternativa terapêutica para tratamento de Gliomas de Baixo Grau.

Atualmente, existem poucos dados para direcionar as decisões do tratamento em caso de recorrência, mas uma revisão sistemática sugere que pode haver pelo menos alguns benefícios para o tratamento com quimioterapia com temozolomida ou PCV (NAHED et al, 2015). Os tratamentos após falha na quimioterapia baseada em alquiladores variam amplamente e não há consenso (NABORS et al, 2014).

2.4. Tratamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Tumor Cerebral no Adulto, as opções terapêuticas para esse grupo de neoplasia requerem uma abordagem multidisciplinar, baseada em cirurgia, quimioterapia e radioterapia, conforme descrição abaixo (BRASIL, 2018a):

- **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 de ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal para paliação 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 das imagens de Ressonância Magnética ponderadas em T2. Doentes com lesão pequena (até 4 cm) e contraindicação para cirurgia podem se beneficiar de radioterapia focal estereotática.
- **QUIMIOTERAPIA:** A quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes. O uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes para muitos doentes parece estar associado a um melhor prognóstico.

No Brasil, segundo o protocolo publicado em junho/2012 no Diário Oficial da União (DOU) as diretrizes para o tratamento dos gliomas de baixo grau são:

- GLIOMA GRAU I OMS (astrocitoma pilocítico, astrocitoma de células gigantes subependimais, xantoastrocitoma pleomórfico e subependimoma), tumor ependimário e do plexo coroide:
 - Cirurgia apenas, se completamente ressecável. Cirurgia seguida por radioterapia se houver confirmação ou suspeita de tumor residual.
- GLIOMAS GRAU II OMS (astrocitoma difuso, oligodendroglioma, ependimoma e oligoastrocitoma misto), tumor pineal e glioneuronal:
 - Cirurgia apenas, se completamente ressecável. Cirurgia seguida por radioterapia se houver confirmação ou suspeita de tumor residual.

3. A TECNOLOGIA:

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Temozolomida

Nomes comerciais: Temozolamida (genérico da Schering-Plough, Sun e Zodiac) Temodal® (Schering-Plough), Temolida® (Bergamo), ZabruX® (Zodiac), Temozod® (Sun), e Temotem® (Ranbaxy).

3.1. Aspectos sanitários, farmacodinâmicos, farmacocinéticos e farmacotécnicos

A temozolomida é um fármaco desenvolvido originalmente pelo laboratório farmacêutico Schering-Plough, que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antineoplásicos – outros agentes alquilantes. Foi registrado sob o nome comercial Temodal® na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2011, nas apresentações farmacêuticas: 5mg, 20mg, 100mg, 140mg, 180mg, 250mg (ambas orais) e uma apresentação injetável de pó liofilizado 100mg (2,5 mg/mL), para infusão intravenosa (Quadro 1). Encontra-se registrado também na *European Medicines Agency* (EMA) desde 2009 (Temodal®) para o uso em adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, sendo usado concomitante com a radioterapia, em adultos e crianças de três anos ou mais com glioma maligno, como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, quando o tumor retornou ou piorou após o tratamento padrão, o Temodal® é usado de forma isolada. Nos Estados Unidos da América foi registrado pela *Food and Drug Administration* (FDA) desde 1999 (Temodal®), sendo indicado para o tratamento de pacientes adultos com astrocitoma anaplásico refratário, isto é, pacientes que experimentaram progressão da doença em um regime de drogas contendo nitrosourea e procarbazina (ANVISA, 2018a; EMA, 2009; FDA, 2015).

A temozolomida é um triazeno que é submetido a uma rápida conversão química em pH fisiológico à monometil-triaceno-imidazol-carboxamida ativa (MTIC). Considera-se que a citotoxicidade do MTIC seja decorrente principalmente da alquilação na posição O da base nitrogenada guanina, ocorrendo também alquilação adicional na posição N na mesma base.

Acredita-se que as lesões citotóxicas que se desenvolvem posteriormente impliquem uma reparação anômala do adutor metílico (ANVISA, 2018a).

Quadro 1. Características do medicamento Temodal®, cujo princípio ativo é a temozolomida segundo a bula do produtor do medicamento (ANVISA, 2018a).

Fabricante	Schering-Plough
Composição	ORAL Cada cápsula de temozolomida contém os seguintes excipientes: lactose anidra, amidoglicolato de sódio, ácido tartárico, ácido esteárico e dióxido de silício coloidal. INJETÁVEL Cada frasco-ampola contém 100 mg de temozolomida sob a forma de pó liofilizado para reconstituição com o seguintes excipientes: manitol, treonina, polissorbato 80, citrato de sódio diidratado e ácido clorídrico.
Apresentação disponível	USO ORAL TEMODAL® 5 mg; TEMODAL® 20 mg; TEMODAL® 100 mg; TEMODAL® 140 mg; TEMODAL® 180 mg; TEMODAL® 250 mg. USO INJETÁVEL TEMODAL® 100 mg: Pó liofilizado para injeção de 100 mg em embalagem com 1 frasco-ampola com 40ml.
Indicação aprovada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária	• 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; • Tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático em estágio avançado.

Além do medicamento de referência Temodal®, foram registrados, após o término da patente, genéricos e similares produzidos por quatro laboratórios farmacêuticos (Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda., Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A, Sun Farmacêutica do Brasil Ltda. e Ranbaxy Farmacêutica Ltda.), para as mesmas indicações terapêuticas do Temodal® pela ANVISA (Quadro 2) (ANVISA, 2018b).

Foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e no painel de preços do Ministério de Planejamento e Gestão para verificar os diferentes preços da temozolomida praticados no Brasil (ANVISA, 2018c; BRASIL, 2018b). Em consulta a CMED, foi verificado que a média de preço para a apresentação, frasco-ampola de 100mg, é

de R\$ 431,74 e para as apresentações em cápsula as médias de preços foram: R\$ 100,3 para 5mg; R\$ 374,8 para 20mg; R\$ 1903,08 para 100mg; R\$ 2675,36 para 140mg; R\$ 3593,8 para 180mg; e de R\$ 4664,05 para 250mg (ANVISA, 2018c).

Para o ano de 2017 foi verificado no Painel de Preços do Ministério do Planejamento e Gestão (busca em 22 de fevereiro de 2018) o preço médio efetuado foi de R\$ 152,85 por cápsula considerando todas as apresentações disponíveis, e de R\$ 261,83 por frasco (BRASIL, 2018b).

Quadro 2. Apresentações da temozolomida disponíveis no mercado brasileiro e preço máximo de venda ao governo (ICMS 18%).

MARCA (FABRICANTE)	APRESENTAÇÃO	PREÇO (R\$)
Temodal® (Schering-Plough)	100 mg pó liofilizado para injeção (frasco com 40 mL)	488,76
Temolida® (Bergamo)	100 mg pó liofilizado para injeção (frasco om 42 mL)	488,76
Temozolomida (Bergamo)	100 mg pó liofilizado para injeção (frasco om 42 mL)	317,71
Temodal® (Schering-Plough)	5 mg (um frasco com cinco cápsulas)	122,16
	20 mg (um frasco com cinco cápsulas)	488,74
	100 mg (um frasco com cinco cápsulas)	2.443,76
	140 mg (um frasco com cinco cápsulas)	3.403,95
	180 mg (um frasco com cinco cápsulas)	4.376,5
	250 mg (um frasco com cinco cápsulas)	5.987,31
Temozod® (Sun)	20 mg (um frasco com cinco cápsulas)	313,86
	100 mg (um frasco com cinco cápsulas)	1.588,43
	140 mg (um frasco com cinco cápsulas)	2.212,56
	250 mg (um frasco com cinco cápsulas)	3.891,74
ZabruX® (Zodiac)	20 mg (um frasco com cinco cápsulas)	439,87
	100 mg (um frasco com cinco cápsulas)	2.199,39
	250 mg (um frasco com cinco cápsulas)	5.388,58

Continua/

Quadro 2. Apresentações da temozolomida disponíveis no mercado brasileiro e preço máximo de venda ao governo (ICMS 18%).

MARCA (FABRICANTE)	APRESENTAÇÃO	PREÇO (R\$)
Temotem® (Ranbaxy)	20 mg (um frasco com cinco cápsulas)	473,03
	100 mg (um frasco com cinco cápsulas)	2.343,75
	140 mg (um frasco com cinco cápsulas)	3.271,31
	250 mg (um frasco com cinco cápsulas)	5.752,7
Temozolomida (Schering-Plough)	5 mg (um frasco com cinco cápsulas)	78,44
	20 mg (um frasco com cinco cápsulas)	313,87
	100 mg (um frasco com cinco cápsulas)	1.569,39
	140 mg (um frasco com cinco cápsulas)	2.186,45
	180 mg (um frasco com cinco cápsulas)	2.811,15
	250 mg (um frasco com cinco cápsulas)	3.845,05
Temozolomida (Sun)	20 mg (um frasco com cinco cápsulas)	313,86
	100 mg (um frasco com cinco cápsulas)	1.588,43
	140 mg (um frasco com cinco cápsulas)	2.212,56
	250 mg (um frasco com cinco cápsulas)	3.891,74
Temozolomida (Zodiac)	20 mg (um frasco com cinco cápsulas)	317,68
	100 mg (um frasco com cinco cápsulas)	1.588,44
	250 mg (um frasco com cinco cápsulas)	3.891,75

Continuação
mg: miligrama

3.2. Informações sobre o medicamento

3.2.1. Posologia e Forma de Administração:

A temozolomida é administrada em combinação com radioterapia focal (fase concomitante), em pacientes adultos com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado, seguida por até seis ciclos de temozolomida em monoterapia (fase adjuvante). A dose mínima diária é de 75 mg/m² e a dose máxima pode chegar a 200 mg/m² de superfície corporal.

Na fase concomitante para o tratamento de glioblastoma multiforme recém-diagnosticado deve ser administrado por via oral na dose de 75 mg/m^2 ao dia por seis semanas (42 dias), concomitantemente à radioterapia (60 Gy administrados em 30 frações) seguida de administração adjuvante de temozolomida por seis ciclos. O tratamento pode ser extrapolado por até 46 dias, caso todas as seguintes condições sejam preenchidas: contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$; contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$; toxicidade não-hematológica pelos Critérios de Toxicidade Comum (CTC) $\leq$ Grau 1 (exceto para alopecia, náusea e vômitos).

A fase adjuvante é iniciada após o final da quarta semana da fase concomitante (temozolomida + radioterapia), sendo administrada por seis ciclos adicionais, obedecendo aos seguintes aspectos:

- no primeiro ciclo, 150 mg/m^2 uma vez ao dia por cinco dias, seguidos por 23 dias sem tratamento;
- no segundo ciclo, a dose deve ser aumentada para 200 mg/m^2 uma vez ao dia por cinco dias, se a toxicidade não-hematológica, pelos CTC, for Grau ≤ 2 no primeiro ciclo;
- se a dose não for aumentada no segundo ciclo, o aumento poderá ser realizado nos ciclos subsequentes. A dose permanece em 200 mg/m^2 por dia nos primeiros cinco dias de cada ciclo subsequente, exceto se ocorrer toxicidade.

Em pacientes adultos com glioma maligno recorrente ou progressivo ou ainda melanoma maligno, não tratados anteriormente com quimioterapia, temozolomida deve ser administrada na dose de 200 mg/m^2 , uma vez ao dia, durante cinco dias, em ciclos de 28 dias. Para os pacientes anteriormente tratados com quimioterapia, a dose inicial é de 150 mg/m^2 uma vez ao dia, que é aumentada no segundo ciclo para 200 mg/m^2 diariamente, contanto que a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) seja $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ e de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ no primeiro dia do ciclo seguinte.

Em crianças com glioma recorrente ou progressivo, com idade ≥ 3 anos, temozolomida deve ser administrada na dose de 200 mg/m^2 , uma vez ao dia, durante cinco dias, em ciclos de 28 dias. Os pacientes pediátricos anteriormente tratados com quimioterapia devem receber uma dose inicial de 150 mg/m^2 , uma vez por dia, durante cinco dias, aumentando até 200

mg/m², uma vez ao dia, nos cinco dias do ciclo seguinte, se não for observada toxicidade hematológica.

Contraindicações: hipersensibilidade a seus componentes ou histórico de hipersensibilidade à dacarbazina (DTIC), uma vez que ambas as drogas são metabolizadas em MTIC. Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas e lactantes sem orientação médica.

Advertências e Precauções: pacientes tratados com temozolomida + radioterapia, com tratamento prolongado por 42 dias ou mais, apresentaram um risco particular de desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

Náusea e vômito são comumente associados ao tratamento com temozolomida, sendo recomendado pela bula do fabricante a profilaxia antiemética.

Foram observados mielossupressão, incluindo pancitopenia prolongada, que pode resultar em anemia aplásica que, em alguns casos, resultou em morte em pacientes tratados com temozolomida. Em estudos clínicos o uso de temozolomida em pacientes idosos (> 70 anos) parece aumentar o risco de neutropenia e trombocitopenia, se comparado com o uso em pacientes jovens.

Foi reportado muito raramente dano hepático, incluindo insuficiência hepática fatal, em pacientes tratados com temozolomida. Devem ser realizados testes de função hepática basal antes do início do tratamento. Além disso, foram reportados casos de hepatite devido a reativação do vírus da hepatite B, em alguns casos resultando em morte.

3.2.2. Reações Adversas

As reações adversas com o medicamento temozolomida na apresentação cápsula, foram relatadas no ensaio clínico na fase concomitante (temozolomida associada a radioterapia) e na fase adjuvante como muito comum ($\geq 1/10$); comum ($> 1/100$, $< 1/10$); e incomum ($> 1/1000$, $< 1/100$). Os eventos indesejáveis que ocorreram com maior frequência foram distúrbios gastrintestinais, principalmente náuseas (43%) e vômitos (36%). Foram, em geral, considerados leves a moderados (graus 1 a 2^{*}) e tiveram resolução espontânea ou foram facilmente controlados com antieméticos. Outras reações adversas relatadas com frequência incluíram fadiga (22%), obstipação (17%) e cefaleia (14%). Também foram relatadas: anorexia (11%), diarreia (8%), erupção cutânea, febre, astenia e sonolência foram repostadas de forma equivalente (6%, respectivamente). Menos frequentes (2% a 5%) e em ordem decrescente de frequência: dor abdominal, dor, tontura, perda de peso, dispneia, alopecia, rigidez, prurido, mal-estar, dispepsia, alteração do paladar, parestesia e petéquias. Maiores informações sobre as reações relatadas na bula da temozolomida, estão disponíveis no Quadro 5.

* Os graus de gravidade de eventos adversos segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0 (CTCAE) significam o seguinte:

- Grau 1: evento adverso leve;
- Grau 2: evento adversos de moderado;
- Grau 3: evento adverso grave;
- Grau 4: evento adverso que ameaça a vida ou evento adverso que leva à incapacidade;
- Grau 5: morte devido a evento adverso.

Quadro 5. Eventos que surgiram durante o tratamento nas fases concomitante e adjuvante do tratamento em pacientes com glioblastoma multiforme recém diagnosticado.

SISTEMA CORPORAL	FASE CONCOMITANTE (TEMOZOLOMIDA + RADIOTERAPIA)	FASE ADJUVANTE (em monoterapia)
Infecções e Infestações	Comum: Candidíase oral, herpes simples, infecção, faringite, feridas infectadas	Comum: Candidíase oral, infecção Incomum: Herpes simples ou zoster, sintomas gripais
Distúrbios Sanguíneos e do Sistema Linfático	Comum: Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia Incomum: Anemia, neutropenia febril	Comum: Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia Incomum: Linfopenia, petéquias
Distúrbios endócrinos	Incomum: Síndrome de Cushing	Incomum: Síndrome de Cushing
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	Muito comum: Anorexia Comum: Hiperglicemia, perda de peso Incomum: Hipocalcemia, aumento da fosfatase alcalina, aumento do peso	Muito comum: Anorexia Comum: Perda de peso Incomum: Hiperglicemia, aumento do peso
Distúrbios Psiquiátricos	Comum: Ansiedade, labilidade emocional, insônia Incomum: Agitação, apatia, alterações comportamentais, depressão, alucinação	Comum: Ansiedade, depressão, labilidade emocional, insônia Incomum: Alucinações, amnésia
Distúrbios do Sistema Nervoso	Muito comum: Cefaleia Comum: Tontura, afasia, alteração no equilíbrio, dificuldade de concentração, confusão, perda da consciência, convulsões, dificuldade de memorização, neuropatia, parestesia, sonolência, distúrbios da fala, tremores Incomum: Ataxia, dificuldade de cognição, disfagia, distúrbios extrapiramidais, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, desordens neurológicas, neuropatia periférica, epilepsia	Muito comum: Cefaleia, convulsão; Comum: Tontura, afasia, alteração no equilíbrio, dificuldade de concentração, confusão, disfagia, hemiparesia, dificuldade de memorização, distúrbios neurológicos, neuropatia, neuropatia periférica, parestesia, sonolência, distúrbios da fala, tremores; Incomum: Ataxia, coordenação anormal, marcha anormal, hemiplegia, hiperestesia, distúrbio sensorial.

Continua. /

Quadro 5. Eventos que surgiram durante o tratamento nas fases concomitante e adjuvante do tratamento em pacientes com glioblastoma multiforme recém diagnosticado.

SISTEMA CORPORAL	FASE CONCOMITANTE (TEMOZOLOMIDA + RADIOTERAPIA)	FASE ADJUVANTE (em monoterapia)
Distúrbios Oftálmicos	Comum: Visão turva Incomum: Dor ocular, hemiopia, distúrbio visual, redução na acuidade visual, defeito do campo visual	Comum: Visão turva, diplopia, defeito do campo visual Incomum: Dor ocular, olho seco, redução na acuidade visual
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto	Comum: Dificuldade na audição Incomum: Otalgia, hiperacusia, tinido, otite média	Comum: Dificuldade na audição, tinido Incomum: Surdez, otalgia, vertigem
Distúrbios Cardíacos	Incomum: Palpitação	-
Alterações Vasculares	Comum: Edema, edema de membro inferior, hemorragia Incomum: Hipertensão, hemorragia cerebral	Comum: Edema de membro inferior, hemorragia, trombose venosa profunda Incomum: Edema, edema periférico, embolia pulmonar
Distúrbios Pulmonares, Torácicos e do Mediastino	Comum: Tosse, dispneia Incomum: Pneumonia, infecção do trato respiratório superior, congestão nasal	Comum: Tosse, dispneia Incomum: Pneumonia, sinusite, infecção do trato respiratório superior, bronquite
Distúrbios Gastrointestinais	Muito comum: Constipação, náusea, vômito Comum: Dor abdominal, diarreia, dispepsia, disfagia, estomatite	Muito comum: Constipação, náusea, vômito Comum: Diarreia, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatite Incomum: Distensão abdominal, incontinência fecal, transtorno gastrointestinal, gastroenterite, hemorroidas

Continua./

Quadro 5. Eventos que surgiram durante o tratamento nas fases concomitante e adjuvante do tratamento em pacientes com glioblastoma multiforme recém diagnosticado.

SISTEMA CORPORAL	FASE CONCOMITANTE (TEMOZOLOMIDA + RADIOTERAPIA)	FASE ADJUVANTE (em monoterapia)
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Muito comum: Alopecia, exantema Comum: Dermatite, pele seca, eritema, prurido Incomum: Reação de fotossensibilidade, pigmentação anormal, esfoliação da pele	Muito comum: Alopecia, exantema Comum: Pele seca, prurido Incomum: Eritema, pigmentação anormal, aumento da transpiração
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum: Artralgia, fraqueza muscular Incomum: Dor nas costas, dor musculoesquelética, mialgia, miopatia.	Comum: Artralgia, dor musculoesquelética, mialgia, fraqueza muscular Incomum: Dor nas costas, miopatia
Distúrbios renais e urinários	Comum: Micção frequente, incontinência urinária	Comum: Incontinência urinária Incomum: Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Incomum: Impotência.	Incomum: Amenorreia, dor mamária, menorragia, hemorragia vaginal, vaginite.
Distúrbios gerais e no local da administração	Muito comum: Fadiga; Comum: Febre, dor, reação alérgica, lesão por radioterapia, edema de face, distúrbio do paladar Incomum: Eritema, rubor, agravamento da astenia, calafrios, alteração da coloração da língua, parosmia, sede	Muito comum: Fadiga; Comum: Febre, dor, reação alérgica, lesão por radioterapia, edema de face, distúrbio do paladar; Incomum: Agravamento da astenia, dor, calafrios, alteração dentária, edema facial, perversão do paladar
Investigação	Comum: Aumento de TGP Incomum: Aumento de Gama-GT, aumento das enzimas hepáticas, aumento de TGOs	Comum: Aumento de TGP

Continuação

Legendas: TGO = transaminase glutâmico-oxalacética; TGP = transaminase glutâmico-pirúvica.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pergunta estruturante do PTC foi: O uso da temozolomida é mais eficaz, efetivo e seguro que a radioterapia isolada após o tratamento cirúrgico de glioma de baixo grau após a cirurgia, ou após a progressão da doença com a radioterapia após a cirurgia em adultos?

Quadro 7. Estruturação da pergunta no formato PICO (*population, intervention, comparison* e *outcome*) do Parecer Técnico-Científico.

P - População	Pacientes diagnosticados com gliomas de baixo grau (Astrocitoma grau I-II, Oligodendroma grau II e Oligoastrocitoma grau II) com 18 anos de idade ou mais
I - Intervenção	Temozolomida (isolada ou em adjuvância ou concomitante a radioterapia)
C - Comparação	• Radioterapia isolada (recomendado pela Diretriz Diagnóstica e Terapêutica) • Quimioterapia sem temozolomida em adjuvância à radioterapia (disponível pelo SUS para glioma de alto grau) • Observação
O - Desfechos	Desfechos de maior relevância: Sobrevida, sobrevida livre de progressão e eventos adversos Desfechos de menor relevância: Qualidade de vida e tamanho do tumor
Desenho dos estudos	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes)

A partir da pergunta, realizou-se uma busca na literatura nas bases de dados eletrônicas: The Cochrane Library, Medline (Pubmed), LILACS e EMBASE. A busca foi conduzida em janeiro de 2018, utilizando-se os descritores mostrados na Tabela 1 (ADENDO 1).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram considerados elegíveis os estudos que atendessem aos seguintes critérios de inclusão:

- Revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos (EC) e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes);
- Participantes: Pacientes com gliomas de graus I ou II com 18 anos de idade ou mais;
- Desfechos de maior relevância como: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e segurança;
- Desfechos de menor relevância: qualidade de vida, resposta (crescimento do tumor).

Para cada situação, temozolomida isolada, temozolomida associada à radioterapia e temozolomida após progressão com radioterapia, foram selecionados os estudos de maior nível de evidência, ou seja, dentre os estudos intervencionais, se disponíveis EC de fase II e fase III, foi incluído o EC fase III, e dentre os estudos observacionais, se disponíveis estudos com e sem braço de comparação, foi incluído estudo com braço de comparação.

Para estudos sem braço de comparação foram apresentados os resultados de segurança, uma vez que não é possível avaliar resultados de eficácia/efetividade sem um comparador (mesmo que placebo ou observação).

Foram recuperadas 6.149 publicações nas bases de dados eletrônicas. Após excluir 1.093 duplicatas, restaram 5.056 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram para leitura completa (fase 3) 30 estudos. Foram incluídos cinco estudos: três coortes e dois ensaios clínicos (três relatos) (Figura 2).

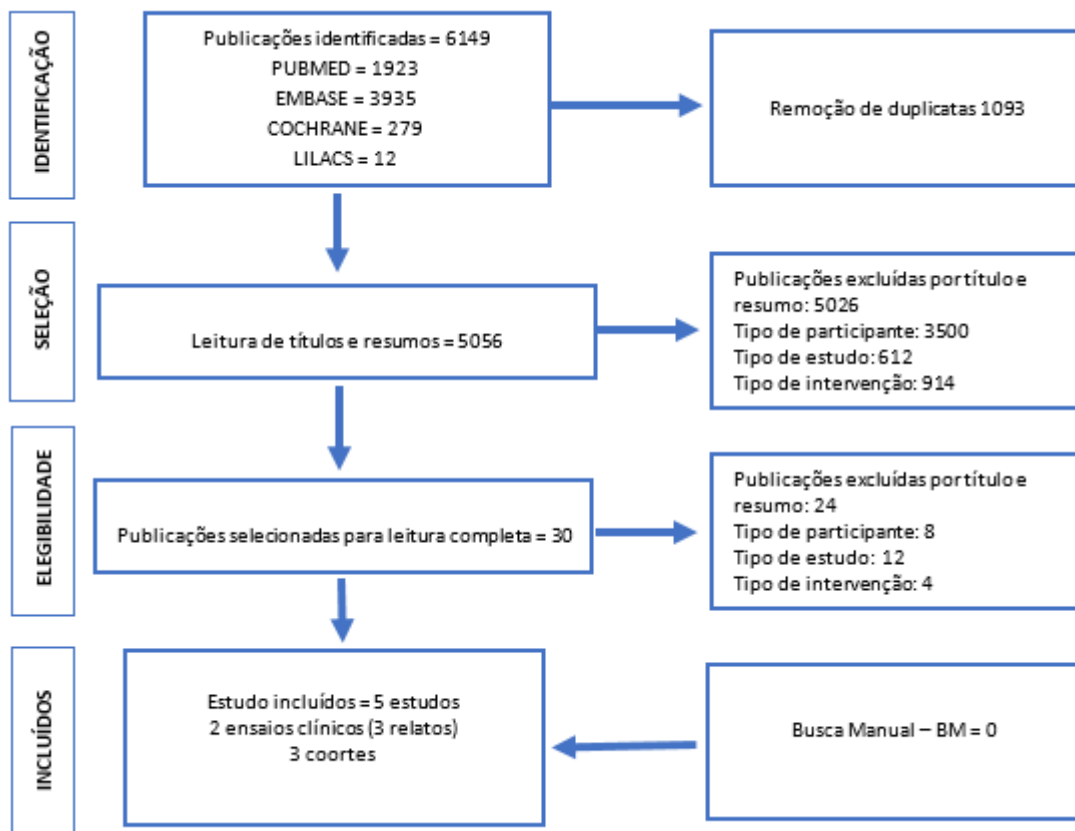


Figura 2. Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC.

6. RESULTADOS

Os resultados foram descritos conforme a linha de tratamento na qual se utilizou a temozolomida e conforme o regime de tratamento utilizado. Como descrito anteriormente, o tratamento padrão de astrocitoma, gliodendroglioma e glioblastoma de grau II consiste na cirurgia. A temozolomida foi avaliada para o tratamento de pacientes que requerem algum tratamento após a cirurgia, quando foi testada nos seguintes regimes:

- Temozolomida em monoterapia *versus* radioterapia (um ensaio clínico randomizado incluído (REIJNEVELD et al.; BAUMERT; 2016); e
- Temozolomida associada à radioterapia *versus* (vs.) radioterapia (um ensaio clínico sem braço de comparação (FISHER et al., 2015) e um estudo observacional com braço de comparação (GAI et al., 2016) incluídos).

A temozolomida também foi avaliada (somente quando à segurança do tratamento) em pacientes que utilizaram radioterapia após a cirurgia, mas nos quais a doença progrediu, no seguinte regime:

- Temozolomida em monoterapia (dois estudos observacionais sem braço de comparação (CHAMBERLAIN et al., 2008; TAAL et al., 2011) incluídos).

Para os estudos sem braço de comparação foram apresentados os desfechos de segurança. Uma síntese, dos resultados dos estudos incluídos no PTC, é apresentada no Quadro 9.

Quadro 9. Síntese dos principais resultados de eficácia/efetividade dos estudos incluídos no PTC.

Desfechos	Temozolomida em monoterapia	Temozolomida associada à radioterapia		Temozolomida após progressão com radioterapia	
	EORTC 22033–26033 (ECR aberto: temozolomida vs. radioterapia)	RTOG 0424 (ensaio clínico sem braço de comparação)	Gai et al (2016) (estudo observacional temozolomida + radioterapia vs. radioterapia)	Chamberlain (2008) (estudo observacional sem braço de comparação)	Taal et al (2011) (estudo observacional sem braço de comparação)
Desfechos de maior relevância					
Sobrevida global	NR	-	Não houve diferença entre os grupos	-	-
Sobrevida livre de progressão	Não houve diferença entre os grupos	-	Superior com temozolomida	NR	-
Segurança	Pior com temozolomida	Eventos graves observados	NR	Eventos graves observados	Eventos graves observados
Desfechos de menor relevância					
Qualidade de Vida	Não houve diferença entre os grupos	NR	NR	NR	NR
Função Cognitiva	Não houve diferença entre os grupos	NR	NR	NR	NR
Resposta	NR	NR	NR	-	-

NR = Não relatado

6.1. Temozolomida em monoterapia após cirurgia

6.1.1. Descrição do estudo incluído (ensaio clínico randomizado)

EORTC 22033-26033 foi um ensaio clínico randomizado aberto multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de temozolomida 75 mg/m² por dia por 21 dias, repetido a cada 28 dias (um ciclo) por 12 ciclos ou até a progressão da doença (n=237) em comparação à radioterapia conformacional tridimensional de até 50,4 Gy (28 × 1,8 Gy uma vez por dia, 5 dias por semana durante 5-6 semanas). A randomização ocorreu entre dezembro de 2006 e

dezembro de 2012 e a base de dados com as informações e resultados dos pacientes foi fechada em agosto de 2013 (BAUMERT et al., 2016).

Para serem incluídos os pacientes deveriam ter 18 anos de idade ou mais e diagnóstico de astrocitoma, oligoastrocitoma ou oligodendroglioma de grau II que requeresse outro tratamento ativo além da cirurgia, ou seja, não candidatos ao tratamento exclusivo com cirurgia - pacientes com alto risco de progressão. A necessidade de tratamento adicional foi definido por pelo menos um dos critérios (BAUMERT et al., 2016):

- Ter 40 anos de idade ou mais;
- Ter progressão radiológica do tumor;
- Apresentar sintoma neurológico novo ou piorado, ou convulsões refratárias.

Adicionalmente os pacientes deveriam apresentar negatividade para HIV e HBV; nenhuma condição médica que pudesse interferir com a administração oral de temozolomida; WHO *performance status* de 2 ou menos (ADENDO 2); escore de função neurológica do *Radiation Therapy Oncology Group* de 0-3 (ADENDO 3); e funções hematológica, renal e hepática adequadas. Os pacientes que receberam quimioterapia ou radioterapia anteriormente foram excluídos (BAUMERT et al., 2016).

As características dos pacientes foram bem equilibradas entre os grupos, com uma idade média de 45 anos (IIQ 36-53), 189 (40%) de 477 participantes foram submetidos apenas a biópsia diagnóstica, 206 (43%) participantes foram submetidos a uma cirurgia citoredutora (*debulking*) parcial de tumores, e em 81 (17%) participantes o cirurgião considerou que foi realizada ressecção completa (BAUMERT et al., 2016).

O estudo foi financiado por: *Merck Sharpe & Dohme-Merck & Co, Canadian Cancer Society, Swiss Cancer League, UK National Institutes of Health, Australian National Health and Medical Research Council, US National Cancer Institute, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Research Fund* (BAUMERT et al., 2016).

6.1.2. Sobrevida global

Até o momento os resultados de sobrevida global, um desfecho do estudo, não foram divulgados (BAUMERT et al., 2016).

6.1.3. Sobrevida livre de progressão

Dos 477 pacientes incluídos, 262 (55%) apresentaram progressão da doença no período do estudo. No grupo de pacientes que utilizaram radioterapia e temozolomida, 53% (126) e 57% (136), respectivamente, apresentaram progressão da doença. Não houve diferença entre os grupos quanto ao tempo mediano de sobrevida livre de doença que foi de 46 meses (IC95% 40-56) no grupo de radioterapia e de 39 meses (IC95% 35-44) no grupo temozolomida (HR 1,16 [IC 0,9-1,5], log-rank p=0,22) (Figura 2) (BAUMERT et al., 2016).

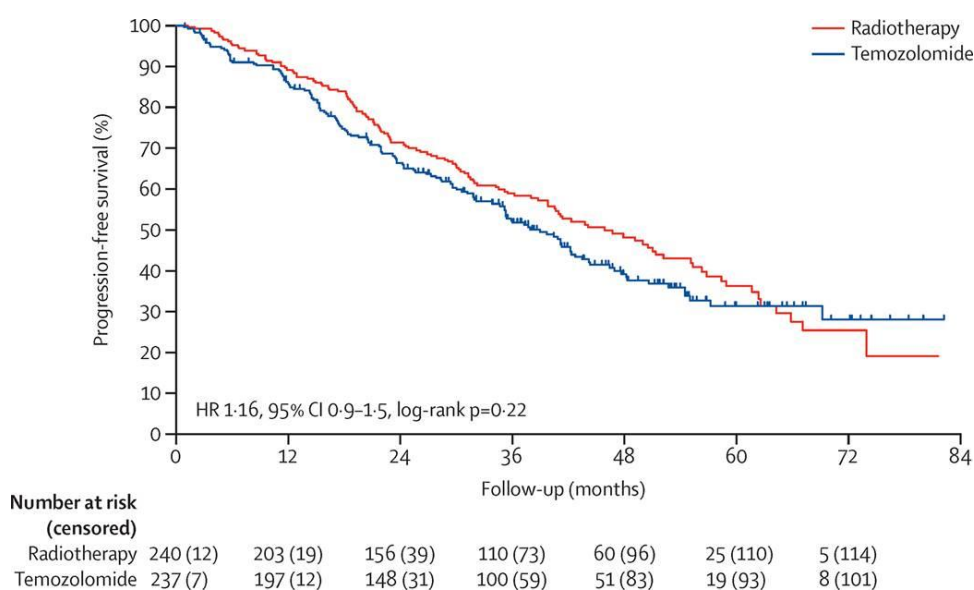


Figura 2. Sobrevida livre de progressão para radioterapia (radiotherapy) versus temozolomida (temozolomide). Follow-up (months): Acompanhamento (meses); Number at risk (censored): Número sob risco (censurado); Progression-free survival: Sobrevida livre de progressão. Extraído de: (BAUMERT et al., 2016)

6.1.4. Segurança

A população na qual se avaliou a segurança foi composta de 235 pacientes no grupo temozolomida e de 228 pacientes no grupo radioterapia. A toxicidade hematológica de grau 3-4* foi registrada em 22 (9%) pacientes de temozolomida e em um (<1%) pacientes do grupo radioterapia. As infecções de grau 3 ou pior foram relatadas em dois (1%) pacientes durante a radioterapia e em oito (3%) pacientes durante a terapia com temozolomida, incluindo dois pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (um em cada grupo de tratamento). Os eventos adversos não hematológicos mais comuns foram neurológicos (sensações sensoriais, alteração do humor, isquemia, convulsões e distúrbios neurocognitivos), que ocorreram em ambos os grupos e provavelmente estavam relacionados à doença cerebral subjacente (BAUMERT et al., 2016).

Fadiga moderada a grave foi registrada em oito (4%) pacientes no grupo de radioterapia (grau 2) e 16 (7%) no grupo de temozolomida (um relatado como grau 4). Os eventos tromboembólicos foram relatados em três (1%) pacientes (dois no grupo de radioterapia e um no grupo de temozolomida). Quatro pacientes morreram durante a terapia: dois pacientes no grupo de radioterapia morreram devido a progressão da doença oito dias após a última dose de tratamento e dois pacientes no grupo de temozolomida morreram; um devido a progressão da doença cinco dias após a última dose de tratamento e um por motivos desconhecidos dois dias após a última dose de tratamento (BAUMERT et al., 2016).

6.1.5. Qualidade de vida

Não houve diferença entre os grupos radioterapia e temozolomida com relação à qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), avaliada segundo dois questionários, o *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-C30* [versão 3] e o *EORTC Brain Cancer Module (QLQ-BN20)* aplicados a cada três meses. Inicialmente a participação dos pacientes nas avaliações da QVRS foi considerada boa, com

* Os graus de gravidade de eventos adversos segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0 (CTCAE) significam o seguinte:

- Grau 1: evento adverso leve;
- Grau 2: evento adversos de moderado;
- Grau 3: evento adverso grave;
- Grau 4: evento adverso que ameaça a vida ou evento adverso que leva à incapacidade;
- Grau 5: morte devido a evento adverso.

participação de 431 (90%) de 477 pacientes que preencheram os questionários na linha de base. No entanto, a participação diminuiu ao longo do tempo para um pouco abaixo de 60% aos 36 meses. Além desse ponto, os dados são muito escassos para obter resultados confiáveis (REIJNEVELD et al., 2016).

6.1.6. Função cognitiva

Não houve diferença entre os grupos radioterapia e temozolomida com relação à função neurológica avaliada pela ferramenta *Mini-Mental State Examination* até 36 meses de acompanhamento. A participação na avaliação da função cognitiva foi alta na linha de base (475 [97%] dos 477 pacientes). A participação foi maior entre os participantes de temozolomida que de radioterapia em 3 e seis meses, entretanto não houve diferença entre os participantes e os não participantes de cada grupo quanto a variáveis da linha de base. A participação dos pacientes permitiu tirar conclusões sobre o resultado até o 36º mês de acompanhamento (REIJNEVELD et al., 2016).

6.2. Temozolomida associada à radioterapia após cirurgia

6.2.1. Resultados de efetividade (estudo de coorte com braço de comparação)

Gai et al (2016) conduziram um estudo de coorte não concorrente que comparou pacientes com gliomas grau II (astrocitoma, oligodendroglioma e oligoastrocitoma) que receberam temozolomida concomitantemente à radioterapia (n=31) a pacientes que receberam radioterapia isolada (n=38). Nos dois braços de tratamento a radioterapia foi iniciada após duas a quatro semanas após a cirurgia. O volume alvo planejado foi superior a 2 cm de margem para a dose de 50 Gy, e a margem expandida foi diminuída para 1 cm com uma dose total variando de 50 a 66 Gy em frações diárias de 2 Gy por terapia de radiação conformacional tridimensional. A quimioterapia consistiu de 50-100 mg de temozolomida por dia até o tratamento com radioterapia terminar. Não foi relatado quantas sessões de radioterapia foram planejadas. Todos os pacientes tinham pelo menos 18 anos de idade no momento do diagnóstico. Além da cirurgia, nenhum tratamento prévio foi realizado antes da radiação ou quimiorradioterapia. Outras doenças tiveram que ser avaliadas. Os pacientes

com história de outros tipos de câncer que estavam em remissão foram excluídos (GAI et al., 2016).

Não houve diferenças estatisticamente significativas nas características dos pacientes ou nas características dos tumores entre os dois grupos. O acompanhamento médio após a cirurgia foi de 33 meses (intervalo 10-72 meses) e foi semelhante entre os dois grupos (29 meses para o grupo temozolomida concomitante a radioterapia e 35,5 meses para o grupo radioterapia isolada, $p= 0,06$). O estudo foi financiado *pela National Natural Science Foundation of China* e *pela Natural Science Foundation of Shandong Province*, República Popular da China (GAI et al., 2016).

6.2.1.1. Sobrevida global

A sobrevida global em dois anos foi de 89,86%. O tempo mediano de sobrevivência ainda não foi alcançado (GAI et al., 2016). Não foi apresentado o resultado de cada grupo, provavelmente porque não houve diferença entre eles (Figura 3).

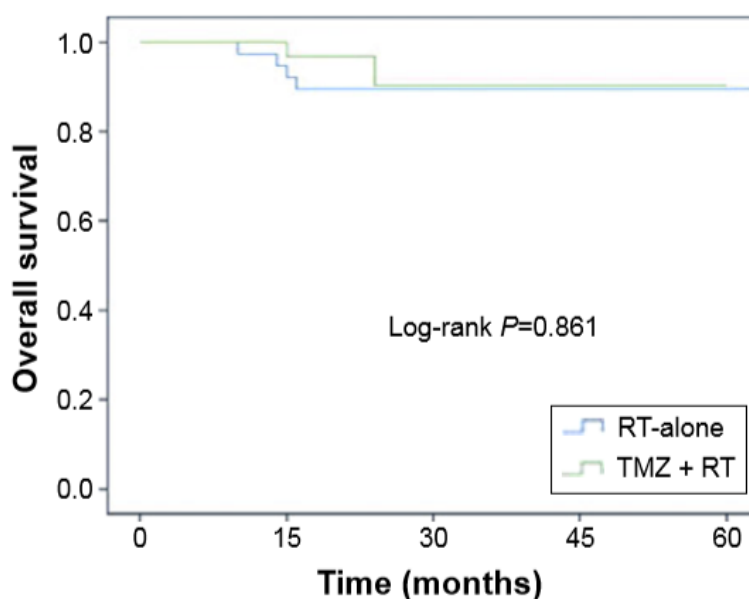


Figura 3. Sobrevida global (overall survival) de temozolomida concomitante a radioterapia (TMZ+RT) *versus* radioterapia isolada (RT-alone).

Time (months): Tempo (meses). Extraído de: (GAI et al., 2016)

6.2.1.2. Sobrevida livre de progressão

A sobrevida livre de progressão em dois anos foi de 71,0% (83,9% para o grupo temozolomida + radioterapia e 60,5% para o grupo radioterapia isolada) (Figura 4). O uso de

temozolomida + radioterapia significativamente associado à maior sobrevida livre de progressão ($p=0,046$, Hazard Ratio= 0,34, IC95%: 0,12-0,98) (GAI et al., 2016).

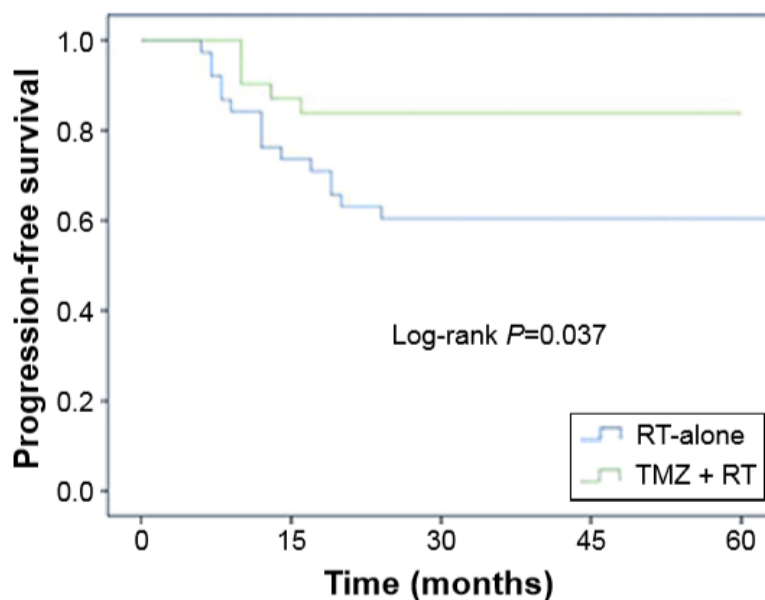


Figura 4. Sobrevida livre de progressão (progression free survival) de temozolomida concomitante a radioterapia (TMZ+RT) *versus* radioterapia isolada (RT-alone).
Time (months): Tempo (meses). Extraído de: (GAI et al., 2016)

6.2.2. Resultados de segurança (ensaio clínico sem braço de comparação)

RTOG 0424 foi um ensaio clínico fase II sem braço de comparação que avaliou 129 pacientes com astrocitoma, oligodendroglioma ou oligoastrocitoma grau II que receberam 75 mg/m² de temozolomida concomitantemente à radioterapia conformacional tridimensional (54 Gy em 30 frações) (temozolomida + radioterapia) seguida por até 12 ciclos de temozolomida 150-200 mg/m² por cinco dias a cada 28 dias (um ciclo). Foram considerados elegíveis pacientes com pelo menos três dos seguintes:

- histologia de astrocitoma
- idade igual ou superior a 40 anos;
- diâmetro do tumor pré-operatório maior ou igual a 6 cm;
- tumor bihemisférico
- status de função neurológica pré-operatória maior que 1 (ou seja, comprometimento moderado a grave)

Os pacientes não podiam ter recebido quimioterapia ou radioterapia prévia, não podiam apresentar histórico de câncer nos cinco anos anteriores, deveriam ter sido arrolados para o estudo após menos de 12 semanas da cirurgia com um escore Zubrod pré-tratamento de 0 a 2 (ADENDO 2), e ter apresentado funções medular, hepática e renal adequadas. O estudo iniciou em janeiro de 2005 e terminou em agosto de 2009. O estudo foi financiado pelo *National Cancer Institute* e pela Merck (FISHER et al., 2015).

Durante o estudo, 55 pacientes (42,6%) experimentaram evento adverso de grau 3, 13 pacientes (10,1%) experimentaram evento adverso de grau 4[†] e 1 paciente experimentou uma infecção de grau 5 (encefalite de herpes) possivelmente relacionada a temozolomida ou corticosteroides utilizados no tratamento. Não foram relatadas toxicidades hematológicas ou neurológicas de grau 5, mas um paciente experimentou um episódio de isquemia cerebral relacionada a um distúrbio de coagulação se recuperou. Embora os eventos adversos com temozolomida e radioterapia sejam superiores aos esperados apenas com terapia de radiação, toxicidades tardias graves, como malignidade secundária, leucemia, insuficiência hepática, leucoencefalopatia sintomática ou necrose cerebral não foram relatadas (FISHER et al., 2015).

[†]Graus de gravidade de eventos adversos segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0
Os graus de gravidade de eventos adversos segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0 (CTCAE) significam o seguinte:

- Grau 1: evento adverso leve;
- Grau 2: evento adversos de moderado;
- Grau 3: evento adverso grave;
- Grau 4: evento adverso que ameaça a vida ou evento adverso que leva à incapacidade;
- Grau 5: morte devido a evento adverso.

6.3. Temozolomida após progressão com radioterapia

6.3.1. Resultados de segurança

Chamberlain (2008) conduziu um estudo retrospectivo sem braço de comparação para avaliar o uso de temozolomida após a progressão da doença como uso de radioterapia. Temozolomida 150-200 mg/m² foi administrada por via oral por cinco dias consecutivos a cada 4 semanas (um ciclo de tratamento) até a progressão da doença, ocorrência de toxicidade inaceitável, não cumprimento do protocolo ou recusa do paciente. Foram avaliados 22 pacientes adultos diagnosticados com gliomas de grau II em coluna espinhal que desenvolveram progressão da doença após radioterapia e cirurgia definitiva. Os pacientes deveriam apresentar escore de Karnofsky (ADENDO 2) de 50 e expectativa de vida de mais de três meses. Foi requerido que os pacientes apresentassem funções hematológica, renal e hepática adequadas. Pacientes com meningite carcinomatosa não eram elegíveis, nem pacientes com astrocitomas pilocíticos. Não foi permitida a entrada no estudo aos pacientes que apresentassem comorbidades graves ou infecção ativa que pudessem prejudicar a capacidade do paciente para receber terapia com temozolomida. Os pacientes não podiam ter doença maligna concomitante ativa, exceto câncer de pele (células escamosas ou células basais). O estudo não foi financiado por indústria farmacêutica (CHAMBERLAIN, 2008).

Durante o estudo foram administrados 266 ciclos de tratamento e houve 11 (4%) eventos adversos de grau 3* e nenhum evento adverso de grau 4 ou 5. O evento adverso de grau 3 mais comum foi trombocitopenia e neutropenia (<1% do número total de ciclos de temozolomida cada). Nenhum paciente necessitou de transfusão, nem houve episódios de febre neutropênica. Não houve morte relacionada ao tratamento. Três pacientes necessitaram de uma redução de dose (CHAMBERLAIN, 2008).

* Graus de gravidade de eventos adversos segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0
Os graus de gravidade de eventos adversos segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0 (CTCAE) significam o seguinte:

- Grau 1: evento adverso leve;
- Grau 2: evento adversos de moderado;
- Grau 3: evento adverso grave;
- Grau 4: evento adverso que ameaça a vida ou evento adverso que leva à incapacidade;
- Grau 5: morte devido a evento adverso.

Taal et al (2011) avaliaram de forma retrospectiva todos os 58 pacientes de cinco hospitais com diagnóstico de astrocitoma de grau II que progrediram com radioterapia e que utilizaram 200 mg/m² por dia por cinco dias a cada 28 dias (um ciclo) por até 12 ciclos ou até a progressão da doença. O tempo mediano de acompanhamento foi de 14 meses (amplitude de 4-104 meses). O número médio de ciclos de temozolomida foi de 8 (amplitude de 1-18 ciclos). O tecido tumoral original da primeira operação mostrou GBG em 48 (83%), astrocitoma anaplásico em 8 (14%) e glioblastoma em 2 (3%) amostras. Todos os 10 pacientes com glioma de alto grau tiveram sua primeira operação após um tempo mediano de observação (protocolo dos hospitais) de 50 meses (amplitude de 21-138 meses) para uma lesão compatível a um GBG. Quanto à segurança, dez pacientes (17,2%) apresentaram toxicidade hematológica transitória grau 3-4[†], mas nenhum paciente teve que interromper temozolomida por causa da toxicidade (TAAL et al., 2011).

6.4. Qualidade e risco de viés dos estudos incluídos

Ambos o ensaio clínico randomizado EORTC 22033–26033, que comparou temozolomida à radioterapia (BAUMERT et al., 2016), e o ensaio clínico sem braço de comparação RTOG 0424, que avaliou temozolomida + radioterapia seguida por temozolomida (Fisher et al., 2015), demonstraram baixa qualidade metodológica conforme a ferramenta de risco de viés da colaboração Cochrane (Figura 5) (HIGGINS; GREEN, 2011). O estudo observacional Gai et al. (2016) que comparou temozolomida + radioterapia à radioterapia obteve 7 estrelas na escala *Newcastle-Ottawa*, sendo considerado de alta qualidade metodológica. Os estudos observacionais sem braço de comparação que avaliaram o uso da temozolomida após a progressão com radioterapia (CHAMBERLAIN, 2008 e TAAL et al., 2011) obtiveram ambos 4 estrelas, sendo classificados como de baixa qualidade metodológica (WELLS, 2018).

[†] Graus de gravidade de eventos adversos segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0
Os graus de gravidade de eventos adversos segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0 (CTCAE) significam o seguinte:

- Grau 1: evento adverso leve;
 - Grau 2: evento adversos de moderado;
 - Grau 3: evento adverso grave;
 - Grau 4: evento adverso que ameaça a vida ou evento adverso que leva à incapacidade;
- Grau 5: morte devido a evento adverso.

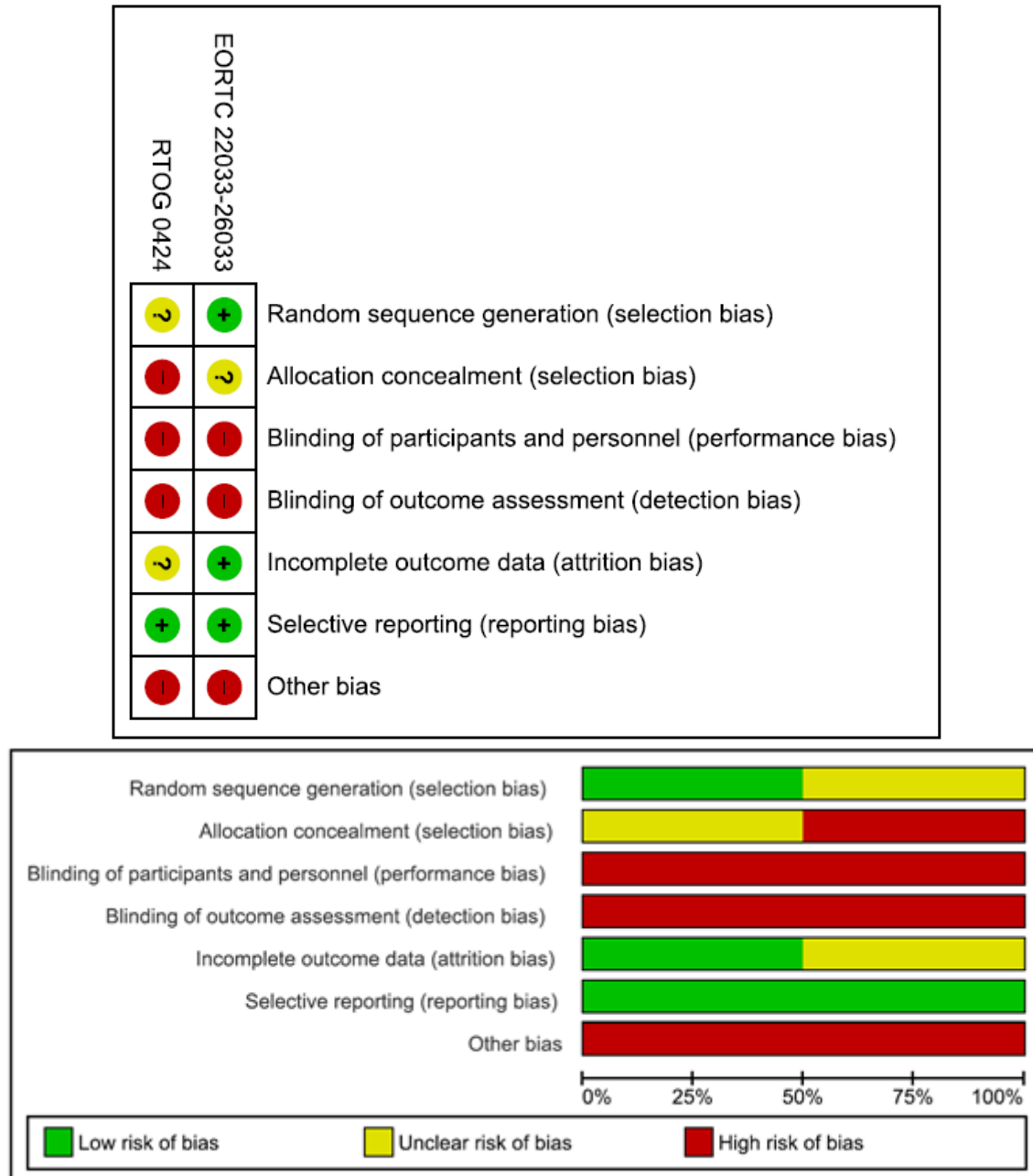


Figura 5. Gráficos da análise de risco de viés segundo a Colaboração Cochrane

7. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS

Não foram encontradas recomendações para GBG (astrocitoma grau I-II, oligodendroma grau II e oligoastrocitoma grau II) nos sites das principais agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) para o medicamento temozolomida, no entanto foram verificadas indicações para gliomas de alto grau (III e IV) pelas diversas agências de ATS.

No contexto do governo da Nova Zelândia, a *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) recomendou o tratamento adjuvante, em 2005, com a temozolomida para pacientes com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado em combinação com a radioterapia em seis ciclos, com os seguintes critérios: bom estado de desempenho (score de Karnofsky > 80 (ADENDO 2) ou estado de desempenho 0 ou 1 da OMS (ADENDO 3) no diagnóstico e um tumor ressecável ou ainda parcialmente ressecável (PHARMAC, 2005). Em 2016, o acesso foi ampliado para gliomas de alto grau e astrocitoma anaplásico. No entanto, para pacientes com glioblastoma multiforme recidivante a temozolomida não foi recomendada (PHARMAC, 2016).

O governo australiano, por meio da sua agência, *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), fez uma recomendação favorável, em março de 2005, à incorporação da temozolomida para glioblastoma multiforme concomitantemente com radioterapia ou após a radioterapia (PBS, 2005).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomendou o uso da temozolomida, em 26 de abril de 2001, como opção para o tratamento de glioma maligno, como o glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, apresentando recidiva ou progressão após a terapia padrão somente, como os seguintes critérios: score Karnofsky $\geq$ 70 (ADENDO 2) e uma expectativa de vida de doze semanas ou mais (NICE, 2001).

Em 13 de março de 2006, a agência da Escócia, *Scottish Medicals Consortium* (SMC) não recomendou o uso da temozolomida para o tratamento de glioblastoma multiforme recém-diagnosticado, concomitantemente com radioterapia e posteriormente como monoterapia. No entanto, após uma nova submissão em novembro do mesmo ano, foi incorporado para as mesmas indicações, com as seguintes restrições: pacientes que tiveram uma ressecção

macroscópica parcial ou completa do tumor e com um estado de desempenho 0 ou 1 de critérios da OMS (ADENDO 3) (SMC, 2006).

A agência de avaliação de tecnologias em saúde do País de Gales, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), não recomendou o uso da temozolomida para: glioblastoma multiforme recém-diagnosticado concomitantemente com radioterapia e posteriormente como tratamento em monoterapia; crianças de três anos de idade, adolescentes e pacientes adultos com glioma maligno, como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, apresentando recorrência ou progressão após a terapia padrão (AWMSG, 2011).

A agência de ATS do Canadá, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), atualmente, encontra-se em processo de avaliação da temozolomida para o tratamento adjuvante em adultos com gliomas de alto grau recentemente diagnosticados (CADTH, 2018). Uma busca complementar por dados de reembolso/financiamento em duas províncias do país (*British Columbia* e *Ontario*), revelou que a temozolomida é usada em pacientes com gliomas de grau 3 e 4 recém-diagnosticados, segundo informações disponibilizadas no *British Columbia Cancer* (BC CANCER), e pelo *Cancer Care Ontario* (CCO) em monoterapia para glioblastoma recidivante ou que progrediu após terapia prévia (BC CANCER, 2016; CCO, 2011).

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada tem por objetivo avaliar as implicações financeiras (diferenças entre os gastos atuais, chamado de “Cenário Atual”, e gastos futuros a partir de 2019, chamado de “Cenário Incorporação” da Temozolomida no planejamento dos gastos da União. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde (MS) para a elaboração da AIO (BRASIL, 2018c).

Foi assumido, para o cenário hipotético da AIO, o tratamento com temozolomida associado a radioterapia vs. radioterapia isolada (FISHER et al., 2015). Para o tratamento com radioterapia, foram verificados os valores disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), no qual foi verificado um valor de R\$30,00 para a radioterapia (03.04.01.028-6 - RADIOTERAPIA COM ACELERADOR LINEAR SÓ DE FÓTONS POR CAMPO) e para o tratamento com a temozolomida foram usados os valores disponíveis no painel de preços do Ministério de Planejamento e Gestão (152,85 por cápsula considerando todas as apresentações disponíveis) (BRASIL, 2018b; MS, 2018a). O tratamento foi baseado no estudo Fisher et al. (2015), no qual o ciclo concomitante foi de $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$, durante cinco dias por até doze ciclos associado a radioterapia, seguidos pelo ciclo adjuvante de $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ feito de forma isolada, também durante cinco dias e doze ciclos. Para a radioterapia, foi adotada a conformacional tridimensional (54 Gy em 30 frações) (Quadro 10). Foi estabelecido, com base nos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, que os pacientes teriam 70kg e uma altura de 170 cm (IBGE, 2010). Estabeleceu-se ainda que, não haveria fracionamento de doses, o tratamento terminaria ao fim da fase adjuvante e não foram imputados os custos com a profilaxia com antieméticos e para infecções *Pneumocystis carinii*, decorrentes do uso da temozolomida.

Quadro 10. Custos dos ciclos com temozolomida + radioterapia considerados na análise do impacto orçamentário.

Cálculo para o tratamento com temozolomida Fase concomitante: $75\text{mg}/1.809\text{m}^2 \approx 135\text{mg}$ (não compartilhamento de dose) Número de cápsula por dia: 1 cápsula de 140mg Número de cápsulas para cinco dias: 5 cápsulas de 140mg Temozolomida: Custo por cápsula: R\$ 152,85 Custo do tratamento para cinco dias: $5 \times \text{R\\$ } 152,85 = \text{R\\$ } 764,25$ Custo dos doze ciclos: $12 \times \text{R\\$ } 764,25 = \text{R\\$ } 9.171$ Custo total do tratamento: R\$ 9.171 Radioterapia: Custo da sessão: R\$ 30 Custo de cinco dias: $\text{R\\$ } 30 \times 5 = \text{R\\$ } 150$ Custo dos 12 ciclos: $\text{R\\$ } 150 \times 12 = \text{R\\$ } 1.800$ Temozolomida + Radioterapia Custo total: R\$ 10.971 Fase adjuvante: $200\text{mg}/1.809\text{m}^2 \approx 362\text{mg}$ (não compartilhamento de dose) Número de cápsula por dia: 2 cápsulas de 180mg Número de cápsulas para cinco dias: 10 cápsulas de 180mg Temozolomida: Custo por cápsula: R\$ 152,85 Custo do tratamento para cinco dias: $10 \times \text{R\\$ } 152,85 = \text{R\\$ } 1.528,5$ Custo dos doze ciclos: $12 \times \text{R\\$ } 1.528,5 = \text{R\\$ } 18.342$ Custo total do tratamento: R\$ 18.342 Fase concomitante + fase adjuvante $\text{R\\$ } 10.971 + \text{R\\$ } 18.342 = \text{R\\$ } 29.313$

Para efeito de cálculo, foram considerados os dados informados pelo INCA para o câncer do SNC e para os novos pacientes com gliomas (baixo e alto grau) (INCA, 2018). Para a incidência específica para gliomas de baixo o grau, foram usados os dados epidemiológicos informados pelo estudo Viaccoz; Lekoubou; Ducray (2012). Foram utilizados os dados do DATASUS para estimar a projeção do crescimento populacional (homens e mulheres) com idade acima de vinte anos, pois é a faixa etária em que a doença é mais prevalente (MS, 2018b). O horizonte temporal assumido foi de cinco anos contados a partir de 2019 (BRASIL,

2012c). Não foram considerados os dados de mortalidade para compor a base de cálculo, sendo somados os pacientes velhos aos novos no horizonte temporal.

Quadro 11. Incidência de gliomas de baixo grau entre a população total (homens e mulheres) para a população adulta ≥ 20 anos (2018-2023).

ANO	Projeção da População adulta (≥ 20 anos)*	Novos pacientes com câncer do SNC**	Novos de pacientes com gliomas**	Novos pacientes com Gliomas de baixo grau***
2018	-	11.320	40%	25%
2019	148.766.063	5,40/100.000 habitantes	40%	25%
2020	150.921.040	5,40/100.000 habitantes	40%	25%
2021	153.080.587	5,40/100.000 habitantes	40%	25%
2022	155.171.250	5,40/100.000 habitantes 5,40	40%	25%
2023	157.192.563	5,40/100.000 habitantes	40%	25%

*DATASUS, 2018; **Instituto Nacional de Câncer (INCA); ***Viaccoz et al., 2012; SNC: Sistema Nervoso Central.

Quadro 12. Número de pacientes tratados por ano considerado no estudo de impacto orçamentário durante o horizonte temporal de cinco anos.

ANO	Total de pacientes tratados por ano com gliomas de baixo grau
2019	803
2020	815
2021	827
2022	838
2023	849
Total acumulado	4.132

Tomando esses valores, a estimativa da AIO, no primeiro ano de incorporação, para a temozolomida associada a radioterapia seria de R\$ 23 milhões, com um total, em cinco anos, de R\$ 121 milhões (Quadro 13).

Quadro 13. Impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos temozolomida associado a radioterapia e radioterapia isoladamente em um cenário de cinco anos: 2019-2023.

Ano	Temozolomida + Radioterapia	Radioterapia Isoladamente
2019	R\$ 23.538.339	R\$ 1.445.400
2020	R\$ 23.890.095	R\$ 1.467.000
2021	R\$ 24.241.851	R\$ 1.488.600
2022	R\$ 24.564.294	R\$ 1.508.400
2023	R\$ 24.886.737	R\$ 1.528.200
Total	R\$ 121.121.316	R\$ 7.437.600

Para a análise de sensibilidade, considerou-se uma variação de 28% no peso de 70 Kg e 12% na altura de 170cm considerados na análise principal. Considerando o peso de 90 Kg e altura de 190cm, a estimativa de impacto orçamentário, no primeiro ano de incorporação, para a associação da temozolomida mais radioterapia seria de R\$ 38 milhões, com um total em cinco anos de R\$ 196 milhões. Considerando o peso de 50Kg e altura de 150cm, a estimativa de impacto orçamentário, no primeiro ano de incorporação, para a associação da temozolomida mais radioterapia seria de R\$ 23 milhões, com um total em cinco anos de R\$ 121 milhões (Quadro 14).

Quadro 14. Custos dos ciclos com temozolomida + radioterapia considerados na análise de sensibilidade da análise do impacto orçamentário (considerando o peso de 90 Kg e altura de 190cm).

Cálculo para o tratamento com temozolomida

- **Fase concomitante:** $75\text{mg}/2.182\text{m}^2 \approx 164\text{mg}$ (não compartilhamento de dose)

Número de cápsula por dia: 1 cápsula de 180mg

Número de cápsulas para cinco dias: 5 cápsulas de 180mg

Temozolomida:

Custo por cápsula: R\$ 152,85

Custo do tratamento para cinco dias: $5 \times \text{R\$ } 152,85 = \text{R\$ } 764,25$

Custo dos doze ciclos: $12 \times \text{R\$ } 764,25 = \text{R\$ } 9.171$

Custo total do tratamento: R\$ 9.171

Radioterapia:

Custo da sessão: R\$ 30

Custo de cinco dias: $5 \times \text{R\$ } 30 = \text{R\$ } 150$

Custo dos doze ciclos: $12 \times \text{R\$ } 150 = \text{R\$ } 1.800$

Temozolomida + Radioterapia

Custo total: R\$ 10.971

- **Fase adjuvante:** $200\text{mg}/2.182^2 \approx 436\text{mg}$ (não compartilhamento de dose)

Número de cápsula por dia: 1 cápsula de 20mg + 3 cápsulas de 140mg = 4 cápsulas

Número de cápsulas para cinco dias: 20 cápsulas de 100mg

Temozolomida:

Custo por cápsula: R\$ 152,85

Custo do tratamento para cinco dias: $20 \times \text{R\$ } 152,85 = \text{R\$ } 3.057$

Custo dos doze ciclos: $12 \times \text{R\$ } 3.057 = \text{R\$ } 36.684$

Custo total do tratamento: R\$ 36.684

Fase concomitante + fase adjuvante

$\text{R\$ } 10.971 + \text{R\$ } 36.684 = \text{R\$ } 47.655$

Quadro 15. Custos dos ciclos com temozolomida + radioterapia considerados na análise de sensibilidade da análise do impacto orçamentário (considerando o peso de 50Kg e altura de 150cm).

- **Fase concomitante:** $75\text{mg}/1.432\text{m}^2 \approx 107\text{mg}$ (não compartilhamento de dose)

Número de cápsula por dia: 1 cápsula de 100mg

Número de cápsulas para cinco dias: 5 cápsulas de 100mg

Temozolomida:

Custo por cápsula: R\$ 152,85

Custo do tratamento para cinco dias: $5 \times \text{R\$ } 152,85 = \text{R\$ } 764,25$

Custo dos doze ciclos: $12 \times \text{R\$ } 764,25 = \text{R\$ } 9.171$

Custo total do tratamento: R\$ 9.171

Radioterapia:

Custo da sessão: R\$ 30

Custo de cinco dias: $5 \times \text{R\$ } 30 = \text{R\$ } 150$

Custo dos doze ciclos: $12 \times \text{R\$ } 150 = \text{R\$ } 1.800$

Temozolomida + Radioterapia

Custo total: R\$ 10.971

- **Ciclo adjuvante:** $200\text{mg}/1.432\text{m}^2 \approx 286\text{mg}$ (não compartilhamento de dose)

Número de cápsula por dia: 2 cápsulas de 140mg

Número de cápsulas para cinco dias: 10 cápsulas de 140mg

Número de cápsula por dia: 2 cápsulas de 180mg

Número de cápsulas para cinco dias: 10 cápsulas de 180mg

Temozolomida:

Custo por cápsula: R\$ 152,85

Custo do tratamento para cinco dias: $10 \times \text{R\$ } 152,85 = \text{R\$ } 1.528,5$

Custo dos doze ciclos: $12 \times \text{R\$ } 1.528,5 = \text{R\$ } 18.342$

Custo total do tratamento: R\$ 18.342

Fase concomitante + fase adjuvante

$\text{R\$ } 10.971 + \text{R\$ } 18.342 = \text{R\$ } 29.313$

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os gliomas de baixo grau são os tumores primários mais prevalentes do sistema nervoso central, destacando-se o astrocitoma, oligodendroma e oligoastrocitoma. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Tumor Cerebral no Adulto do Ministério da Saúde, de 2012, elencam como principal tratamento para gliomas de grau II a cirurgia se o tumor foi completamente ressecável, ou cirurgia seguida por radioterapia, se houver confirmação ou suspeita de tumor residual. Em 2014, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) avaliou a temozolomida para o tratamento de gliomas de alto grau (III e IV), para os quais há indicação de quimioterapia segundo a DDT. A recomendação da Comissão, acatada pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégico, foi pela não incorporação do medicamento. Segundo o Relatório, não foram encontradas evidências de superioridade da temozolomida em relação à quimioterapia sem esse medicamento, tratamento já disponível no SUS (CONITEC, 2014).

Para astrocitomas, oligodendromas e oligoastrocitomas de grau II, a temozolomida foi avaliada em duas situações diferentes: após a cirurgia, isoladamente ou associada à radioterapia, e após a progressão da doença com o uso de radioterapia pós-cirurgia. Para sumarizar as evidências sobre a eficácia, efetividade e a segurança do medicamento foi realizada uma busca em bases de dados eletrônicas, tendo sido incluídos dois estudos que avaliaram eficácia/efetividade e quatro estudos que avaliaram a segurança. Para a temozolomida após o tratamento cirúrgico foram incluídos: o ensaio clínico randomizado aberto EORTC 22033–26033 que avaliou comparou a temozolomida à radioterapia (BAUMERT et al., 2016); o ensaio clínico sem braço de comparação RTOG 0424 que avaliou a temozolomida concomitante à radioterapia seguida por temozolomida (FISHER et al., 2015); e um estudo observacional com braço de comparação que avaliou temozolomida concomitante à radioterapia versus radioterapia isolada (GAI et al. 2016). Para a avaliação do tratamento após a progressão com radioterapia foram incluídos dois estudos observacionais sem braço de comparação (CHAMBERLAIN, 2008 e TAAL et al., 2011).

Não há evidência que suporte a indicação da temozolomida isolada após o tratamento cirúrgico de astrocitoma, oligodendroma e oligoastrocitoma de grau II, uma vez que não foi observada superioridade da temozolomida à radioterapia nos desfechos de sobrevida livre

de progressão, qualidade de vida e função cognitiva no estudo EORTC 22033–26033, de baixa qualidade metodológica. Além disso, o grupo que utilizou temozolomida apresentou mais eventos adversos que o grupo que utilizou radioterapia (BAUMERT et al.; REIJNEVELD et al. 2016). Não foi encontrada publicação subsequente sobre o desfecho de sobrevida global.

Não existe evidência que aponta para superioridade de temozolomida concomitante à radioterapia em comparação à radioterapia isolada quanto à sobrevida global. No estudo observacional com braço de comparação, considerado de alta qualidade metodológica, não houve diferença entre os grupos que utilizaram ou não a temozolomida concomitantemente à radioterapia quanto à sobrevida global. O grupo que utilizou temozolomida apresentou maior sobrevida livre de progressão, entretanto isso não refletiu em diferença na sobrevida global entre os grupos (GAI et al., 2016). Quanto à segurança, avaliada pelo ensaio clínico sem braço de comparação RTOG 0424, considerado de baixa qualidade metodológica, foi observado ocorrência de eventos adversos graves, por exemplo, infecção, entretanto os autores consideraram que, embora os eventos adversos com temozolomida e radioterapia sejam superiores aos esperados apenas com a radioterapia, toxicidades tardias graves, como malignidade secundária, leucemia, insuficiência hepática, leucoencefalopatia sintomática ou necrose cerebral não foram observadas (FISHER et al., 2015).

A evidência científica disponível atualmente - dois estudos observacionais sem braço de comparação considerados de baixa qualidade metodológica, não suporta a indicação de temozolomida após a progressão da doença com o uso de radioterapia (CHAMBERLAIN, 2008 e TAAL et al., 2011).

Como só há evidência, embora que de baixo nível, para o uso de temozolomida no contexto após a cirurgia e concomitantemente à radioterapia, foi esse o cenário avaliado na análise de impacto orçamentário. Foi considerado o uso de temozolomida concomitante à radioterapia seguida pelo uso de temozolomida em monoterapia. O custo mensal da radioterapia isolada, tratamento fornecido pelo SUS, foi estimado entre 120 mil e 127 mil reais. O custo do tratamento mensal com temozolomida no regime estudado foi estimado

entre 1 milhão e 2 milhões. O custo incremental em cinco anos foi estimado entre 121 milhões e 154 milhões.

Com as evidências científicas levantadas por esse PTC e considerando o desfecho de sobrevida global, concluímos que:

- Temozolomida em monoterapia após a cirurgia: recomendação contra a utilização do medicamento; evidencia forte
- Temozolomida concomitante à radioterapia após a cirurgia: recomendação contra a utilização do medicamento; evidencia de baixa qualidade
- Temozolomida em monoterapia após a progressão da doença com radioterapia: recomendação contra a utilização do medicamento; evidencia de baixa qualidade

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15775542017&pIdAnexo=8489207>. Acesso em: 19 fev. 2018a.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 21 fev. 2018b.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 22 fev. 2018c.

AWMSG. **All Wales Medicines Strategy Group**. Disponível em: <<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/353>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

BAUMERT, B. G. et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. **The lancet oncology**, v. 17, n. 11, p. 1521–1532, nov. 2016.

BC CANCER. **British Columbia Cancer**. Disponível em: <<http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/chemotherapy-protocols/neuro-oncology>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

BRASIL. **PORTARIA Nº 599, DE 26 DE JUNHO DE 2012**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0599_26_06_2012.html>. Acesso em: 3 maio. 2018a.

BRASIL. **Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão**. Disponível em: <<http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>>. Acesso em: 22 fev. 2018b.

BRASIL. **Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2018c.

BUCKNER, J. C. et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. **The New England journal of medicine**, v. 374, n. 14, p. 1344–1355, 7 abr. 2016.

CADTH. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/extended-dosing-12-cycles-adjuvant-temozolomide-adults-newly-diagnosed-high-grade-gliomas-review>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

CCO. **Cancer Care Ontario**. Disponível em: <<https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/651>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

CHAMBERLAIN, M. C. Temozolomide for recurrent low-grade spinal cord gliomas in adults. **Cancer**, v. 113, n. 5, p. 1019–1024, 1 set. 2008.

CONITEC. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS**. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf>. Acesso em: 3 maio. 2018.

DEANGELIS, L. M. Brain Tumors. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 2, p. 114–123, 2001.

EMA. **European Medicines Agency**. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000229/human_med_001085.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 19 fev. 2018.

FDA. **Food and Drug Administration**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm447708.pdf>>. Acesso em: 19 fev. 2018.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. **European journal of cancer**, v. 49, n. 6, p. 1374–1403, abr. 2013.

FISHER, B. J. et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 91, n. 3, p. 497–504, 1 mar. 2015.

FORST, D. A. et al. Low-grade gliomas. **The oncologist**, v. 19, n. 4, p. 403–413, abr. 2014.

GAI, X.-J. et al. Comparison of long-term survival between temozolomide-based chemoradiotherapy and radiotherapy alone for patients with low-grade gliomas after surgical resection. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 5117–5121, 17 ago. 2016.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2011.

JAKOLA, A. S. et al. Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 308, n. 18, p. 1881, 2012.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encia/defaulttabzip_brasil.shtm>. Acesso em: 3 jan. 2018.

INCA. **Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 28 fev. 2018.

LASHKARI, H. P. et al. Using different schedules of Temozolomide to treat low grade gliomas: systematic review of their efficacy and toxicity. **Journal of neuro-oncology**, v. 105, n. 2, p. 135–147, nov. 2011.

LI, A. et al. Unsupervised analysis of transcriptomic profiles reveals six glioma subtypes. **Cancer research**, v. 69, n. 5, p. 2091–2099, 1 mar. 2009.

LOUIS, D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta neuropathologica**, v. 131, n. 6, p. 803–820, jun. 2016.

MCKINNEY, P. A. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 75 Suppl 2, p. ii12–7, jun. 2004.

MS. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0304010294/02/2018>>. Acesso em: 23 fev. 2018a.

MS. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/projpopbr.def>>. Acesso em: 3 maio. 2018b.

NABORS, L. B. et al. Central nervous system cancers, version 2.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 12, n. 11, p. 1517–1523, nov. 2014.

NAHED, B. V. et al. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. **Journal of neuro-oncology**, v. 125, n. 3, p. 609–630, dez. 2015.

NICE. **National Institute for Health and Care Excellence**. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta23>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

OBERHEIM BUSH, N. A.; BUSH, N. A. O.; CHANG, S. Treatment Strategies for Low-Grade Glioma in Adults. **Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology**, v. 12, n. 12, p. 1235–1241, 2016.

PBS. **Pharmaceutical Benefits Scheme**. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/positive-recommendations>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

PHARMAC. **Pharmaceutical Management Agency**. Disponível em: <<https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2005-11.pdf>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

PHARMAC. **Pharmaceutical Management Agency**. Disponível em: <<https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2016-06-10-temozolomide/>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

PIGNATTI, F. et al. Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Cerebral Low-Grade Glioma. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 20, n. 8, p. 2076–2084, 2002.

POURATIAN, N. et al. Surgery Insight: the role of surgery in the management of low-grade gliomas. **Nature clinical practice. Neurology**, v. 3, n. 11, p. 628–639, nov. 2007.

REIJNEVELD, J. C. et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade

glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. **The lancet oncology**, v. 17, n. 11, p. 1533–1542, nov. 2016.

SHAW, E. G. et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. **Journal of neurosurgery**, v. 109, n. 5, p. 835–841, nov. 2008.

SHAW, E. et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 20, n. 9, p. 2267–2276, 1 maio 2002.

SMC. **Scottish Medicals Consortium**. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=Temozolomide&Submit=Search>. Acesso em: 20 fev. 2018.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. **World Cancer Report 2014 (PDF)**. [s.l.] World Health Organization, 2014.

STUPP, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **The New England journal of medicine**, v. 352, n. 10, p. 987–996, 10 mar. 2005.

TAAL, W. et al. First-line temozolomide chemotherapy in progressive low-grade astrocytomas after radiotherapy: molecular characteristics in relation to response. **Neuro-oncology**, v. 13, n. 2, p. 235–241, fev. 2011.

VIACCOZ, A.; LEKOUBOU, A.; DUCRAY, F. Chemotherapy in low-grade gliomas. **Current opinion in oncology**, v. 24, n. 6, p. 694–701, nov. 2012.

WELLS. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses**. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>. Acesso em: 3 maio. 2018.

ADENDO 1

Estratégias de busca usada para recuperar os artigos, conforme a pergunta estruturante, nas bases de dados pubmed (medline), EMBASE, Cochrane Library e Lilacs.

Tabela 1. Termos utilizados nas estratégias de busca nas bases de dados eletrônicas.

Base de Dados	Estratégia de Busca Janeiro de 2018	Estudos Recuperados
Medline(Pubmed)	(("Glioma"[Mesh]) OR ((Glioma[Text Word]) OR (Gliomas[Text Word] OR Glial Cell Tumors[Text Word] OR Glial Cell Tumor[Text Word] OR Tumor, Glial Cell[Text Word] OR Tumors, Glial Cell[Text Word] OR Mixed Glioma[Text Word] OR Glioma, Mixed[Text Word] OR Gliomas, Mixed[Text Word] OR Mixed Gliomas[Text Word] OR Malignant Glioma[Text Word] OR Glioma, Malignant[Text Word] OR Gliomas, Malignant[Text Word] OR Malignant Gliomas[Text Word]))) AND (("temozolomide" [Supplementary Concept]) OR ((temozolomide[Text Word]) OR (8-carbamoyl-3-methylimidazo(5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4 (3H)-one [Text Word] OR methazolastone[Text Word] OR M[Text Word] AND B 39831[Text Word] OR M[Text Word] AND B-39831[Text Word] OR NSC 362856[Text Word] OR NSC-362856[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR TMZ-Bioshuttle[Text Word] OR CCRG 81045[Text Word] OR CCRG-81045[Text Word] OR Temodar[Text Word]))) AND (((((((("Review" [Publication Type]) OR ((Review[Text Word] OR Systematic review[Text Word] OR Meta-analysis[Text Word] OR Review, Multicase[Text Word] OR Review Literature[Text Word] OR Review, Academic[Text Word] OR Review, Systematic[Text Word] OR Review of Reported Cases[Text Word])))) OR (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR Randomized Controlled Trial[Text Word])) OR ((("Clinical Trial" [Publication Type]) OR ((Clinical Trial[Text Word]) OR Intervention Study[Text Word])) OR ((("Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ((Clinical Trials as Topic[Text Word]) OR Clinical Trial as Topic[Text Word])) OR ((("Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR Controlled Clinical Trial[Text Word])) OR (((("Cohort Studies"[Mesh]) OR ((Cohort Studies[Text Word] OR Cohort Study[Text Word] OR Studies, Cohort[Text Word] OR Study, Cohort[Text Word] OR Concurrent Studies[Text Word] OR Studies, Concurrent[Text Word] OR Concurrent Study[Text Word] OR Study, Concurrent[Text Word] OR Closed Cohort Studies[Text Word] OR Cohort Studies, Closed[Text Word] OR Closed Cohort Study[Text Word] OR Cohort Study, Closed[Text Word] OR Study, Closed Cohort[Text Word] OR Studies, Closed Cohort[Text Word] OR Analysis, Cohort[Text Word] OR Cohort Analysis[Text Word] OR Analyses, Cohort[Text Word] OR Cohort Analyses[Text Word] OR Historical Cohort Studies[Text Word] OR Cohort Study, Historical[Text Word] OR Historical Cohort Study[Text Word] OR Study, Historical Cohort[Text Word] OR Studies, Historical Cohort[Text Word] OR Cohort Studies, Historical[Text Word] OR Incidence Studies[Text Word] OR Incidence Study[Text Word] OR Studies, Incidence[Text Word] OR Study, Incidence[Text Word]))))))))	1923
EMBASE	#1 'glioma'/exp OR 'glioma' OR 'brain glioma' OR 'cerebral glioma' OR 'ganglioglioma' OR 'glia tumor' OR 'glia tumour' OR 'glial tumor' OR 'glial tumour' OR 'high grade glioma' OR 'low grade glioma' OR 'recurrent glioma' AND #2 'temozolomide'/exp OR 'temozolomide' OR 'temodal' OR 'temodar' OR 'temomedac' OR 'temoxol' AND #3 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'review, systematic' OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'clinical trial' OR 'clinical trials' OR 'clinical trials as topic' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'analysis, cohort' OR 'cohort fertility' OR 'cohort life cycle' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'fertility, cohort' #1 and #2 and #3	3935

Continua. /

Tabela 1. Termos utilizados nas estratégias de busca nas bases de dados eletrônicas.

The Cochrane Library	#1	MeSH descriptor: [Glioma] explode all trees	279
	#2	glioma (Word variations have been searched)	
	#3	{or #1-#2}	
	#4	Temozolomide (Word variations have been searched)	
	#5	Temodar (Word variations have been searched)	
	#6	{or #4-#5}	
	#7	#3 and #6	
LILACS	("GLIOMA") or "GLIOMAS" [Palavras] and "TEMOZOLOMIDE" or "TEMOZOMIDA" [Palavras]		12
Total de Estudos			6149

Continuação

ADENDO 2

Índice de Escala de Desempenho de *Karnofsky**

O Índice de Escala de Desempenho de *Karnofsky* permite que os pacientes sejam classificados quanto ao seu comprometimento funcional. Isto pode ser usado para comparar a eficácia de diferentes terapias e para avaliar o prognóstico em pacientes individuais. Quanto menor a pontuação *Karnofsky*, pior a sobrevivência para as doenças mais graves. O índice de *Karnofsky*, entre 100 e 0, foi introduzido em um livro de texto em 1949 (Quadro 15).

Quadro A1. Escala de Desempenho de *Karnofsky*.

Capaz de exercer atividade normal e de trabalhar: Nenhum cuidado especial necessário	100	Normal não reclamações: Nenhuma evidência de doença.
	90	Capaz de exercer atividade normal: Sinais ou sintomas menores de doença.
	80	Atividade normal com esforço: Alguns sinais ou sintomas de doença.
Incapaz de trabalhar: Capaz de viver em casa e cuidar das necessidades mais pessoais. Variando a quantidade de assistência necessária	70	Cuida de si mesmo: Incapaz de exercer uma atividade normal ou de realizar um trabalho ativo.
	60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria das suas necessidades pessoais.
	50	Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes
Incapaz de cuidar de si mesmo: Requer o equivalente de cuidados institucionais ou hospitalares: Doença pode estar progredindo rapidamente.	40	Desativado: requer cuidados e assistência especiais.
	30	Severamente incapacitado: a indicação hospitalar é indicada embora a morte não seja iminente
	20	Muito doente: hospitalização necessária, necessidade de um tratamento de suporte ativo
	10	Moribundo: Processos fatais progredindo rapidamente.
	0	Morto

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score*

O ECOG (publicado por Oken et al., Em 1982), também chamado de pontuação da OMS ou Zubrod (após C. Gordon Zubrod), corre de 0 a 5, com 0 denotando saúde perfeita e 5 mortes: [2] Sua vantagem sobre a escala de *Karnofsky* reside em sua simplicidade.

0 - Assintomático (Totalmente ativo, capaz de realizar todas as atividades sem restrições)

1 - Sintomático, mas completamente ambulatorial (Restringido em atividade fisicamente extenuante, mas ambulatorial e capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária. Por exemplo, tarefas domésticas leves, trabalho de escritório)

2 - Sintomático, <50% no leito durante o dia (Ambulatório e capaz de todos os cuidados pessoais, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho. Cerca de mais de 50% das horas de vigília)

3 - Sintomático, > 50% na cama, mas sem cama (Capaz de autocuidado limitado, confinado à cama ou cadeira 50% ou mais de horas de vigília)

4 - Na cama (Completamente desativado. Não é possível realizar qualquer autocuidado. Totalmente confinado à cama ou cadeira)

5 - Morte

* *Karnofsky DA, Burchenal JH. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. MacLeod CM, editor. New York: Columbia University Press; 1949. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer; pp. 191–205.*

† OKEN, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, v. 5, n. 6, p. 649–656, 1982.



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

ADENDO 3

Classificação de funções neurológicas*

Uma avaliação neurológica e atribuição a uma classe funcional serão realizadas para cada paciente no estudo.

O paciente será classificado como exemplificado no quadro abaixo:

Classe 1	Capaz de trabalhar, achados neurológicos menores ou ausentes.
Classe 2	Capaz de estar em casa, embora possam ser necessários cuidados de enfermagem. Achados neurológicos presentes, mas não grave.
Classe 3	Requer hospitalização e cuidados médicos com grandes achados neurológicos.
Classe 4	Exigir hospitalização e em estado físico ou neurológico grave incluindo coma.

Classe	Habilidade para trabalhar	Acamado	Dano Neurológico
1	+	-	0,1
2	-	- para +/-	2
3	-	+ para +	3
4	-	-	4

DESEMPENHO NEUROLÓGICO

Sintomas neurológicos (a ser marcado da seguinte forma: 0 ausente, 1-leve, 2-moderado, 3-grave).

Dor de cabeça
Distúrbio visual
Perturbação do discurso
Sintomas sensoriais
Sintomas do motor
Lagarde Lagarde
Mudança de Personalidade
Convulsões
Outro especificar)

Sinais neurológicos (a ser marcado da seguinte forma: 0-normal, 1-leve, 2-moderadamente prejudicada, 3-gravemente prejudicada).

Estado mental
Papiledema
Défice de motor
Reflexos
Nervos Cranianos (especifique anormal)
Déficit Sensorial
Déficit Cerebelar
Campos visuais
Outro especificar)

*Radiation Therapy Oncology Group RTOG 98-03. Disponível em: ><http://atc.wustl.edu/protocols/rtog-closed/9803/98-03.pdf><