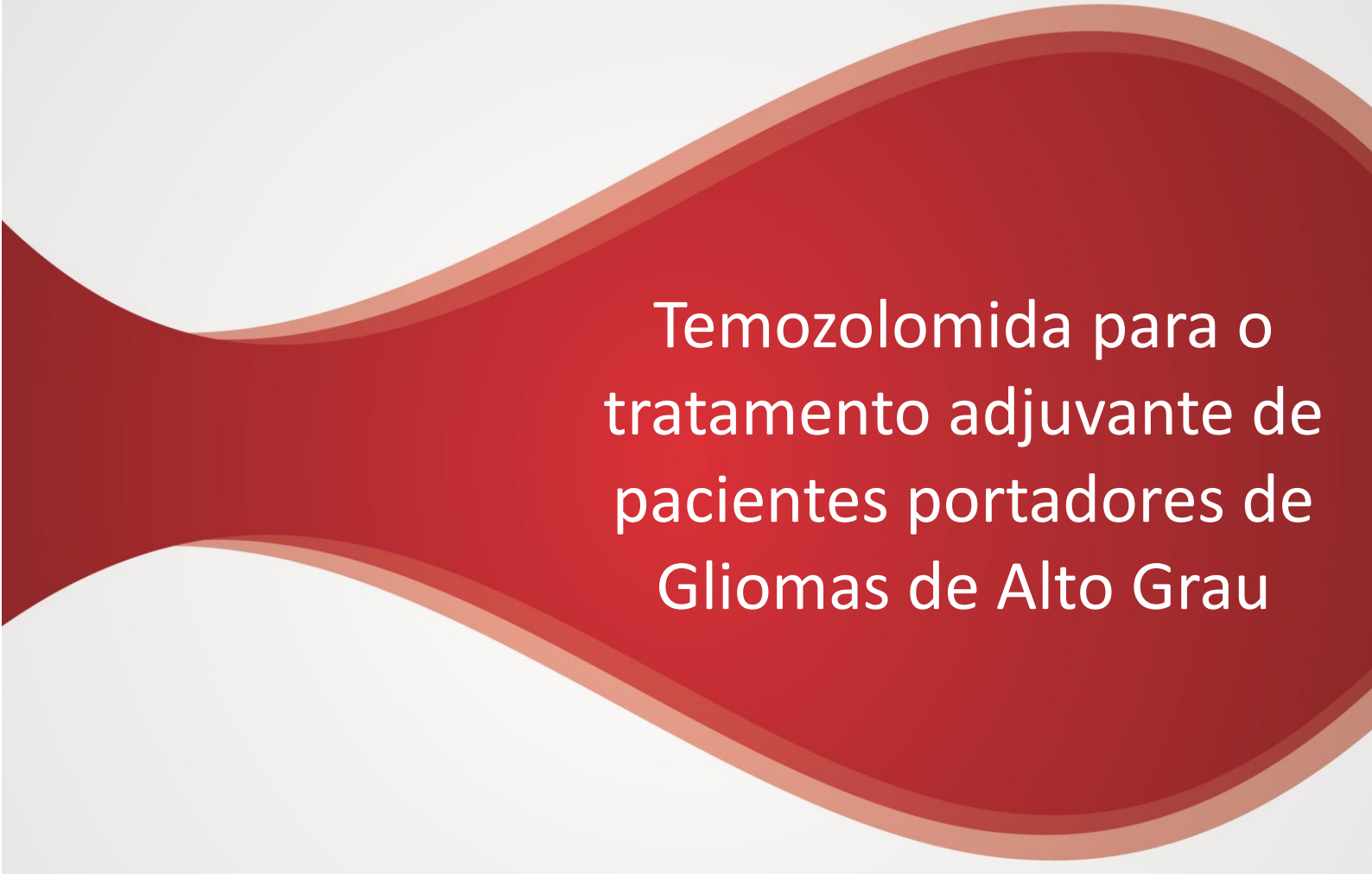


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Temozolomida para o
tratamento adjuvante de
pacientes portadores de
Gliomas de Alto Grau

Setembro de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 104

2014 Ministério da Saúde.

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 CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/conitec -> Conitec

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	4
3.	A TECNOLOGIA.....	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	11
5.	INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	21
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	22
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	23
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	27
10.	DECISÃO	27
11.	REFERÊNCIAS	28

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Temozolomida (TEMODAL®)

Indicação: Gliomas de Alto Grau (Grau III e IV)

Demandante: Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo - SES/SP

Contexto: Gliomas de alto grau são tumores cerebrais, na sua maioria primários, que apresentam crescimento muito agressivo, rápida evolução e alta letalidade. Estes tumores são tratados com ressecção cirúrgica quando possível e com radioterapia. A quimioterapia adjuvante realizada com diversos esquemas de drogas pode aumentar a sobrevida dos pacientes quando comparada à radioterapia isolada, no entanto, tratando-se de benefício na extensão da sobrevida em poucas semanas e com qualidade de vida prejudicada, a decisão por instituir a quimioterapia ou não deve ser tomada pela família e paciente devidamente esclarecidos pelo médico assistente. Temozolomida é um dos medicamentos indicados para a quimioterapia adjuvante (realizada após o procedimento cirúrgico ou radioterápico) desses tumores. É um pró-fármaco, o que significa que depende de uma transformação no corpo do paciente para se converter no medicamento ativo, o MTIC, sigla de 5-(3-metiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida, que possui atividade citotóxica cerebral. Devido a doença apresentar rápida evolução e alta mortalidade, a quimioterapia adjuvante, inclusive aquela com temozolomida, se propõe a aumentar a sobrevida deste pacientes. Estima-se que, no Brasil, cerca de 3.000 pessoas poderiam ser potenciais usuárias desta tecnologia. Desta forma, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo solicita a incorporação nacional desta tecnologia.

Pergunta: O uso de temozolomida em esquema de adjuvância à cirurgia e radioterapia aumenta a sobrevida de pacientes portadores de gliomas de alto grau ?

Evidências científicas: os resultados apresentados pelos estudos incluídos na revisão de Hart (2013) sugerem que o tamanho do efeito é de HR=0,60 e a mediana de sobrevida é aumentada em 2,5 meses com o uso de temozolomida associada à radioterapia em comparação à radioterapia isoladamente. A taxa de sobrevida aos 12 meses é de 61,1% para o grupo de temozolomida + radioterapia com uma redução do risco absoluto (RRA) de 10,5% e NNT de 10.

A escolha do comparador (placebo) quando o mais adequado seria usar o esquema PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) favoreceu o braço temozolomida.

Avaliação econômica: o modelo econômico de Markov apresentado pelo demandante apresenta um alto grau de incerteza, em relação aos estados de transição e suas probabilidades, além do método para levantamento dos custos, assim, a RCEI de R\$69.374,87

pode ser questionada. As justificativas oferecidas pelo demandante em consulta pública, e descritas na secção 8 deste relatório explicaram apenas parcialmente os questionamentos iniciais.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Dado as limitações do modelo apresentado o impacto orçamentário de R\$21.405.600,00 também pode estar equivocado.

Recomendação da Conitec: Na 20ª reunião realizada nos dias 06 e 07/11/2013 foi apreciada a demanda e considerou-se que as evidências científicas apresentadas não foram suficientes, pois não há evidências de superioridade da temozolomida versus quimioterapia no tratamento de gliomas de alto grau. Assim foi deliberado por não recomendar a incorporação da temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de gliomas de alto grau.

Consulta Pública: A consulta pública foi realizada entre os dias 17/02/2014 e 10/03/2014. Foram recebidas 3 contribuições que trataram da demanda. As contribuições não alteraram a recomendação da Conitec.

Deliberação Final: Na 23ª reunião do plenário dos dias 12 e 13/03/2014, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação de procedimento quimioterápico específico compatível com a temozolamida para o tratamento pós-operatório de pacientes com gliomas de alto grau (III e IV). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 79/2014.

Decisão: Portaria nº 35, de 26 de setembro de 2014. Torna pública a decisão de não incorporar a temozolamida para o tratamento pós-operatório de pacientes portadores de gliomas de alto grau no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O crescimento de células anormais nos tecidos do cérebro pode ser benigno ou maligno⁽¹⁾. Tumores cerebrais podem originar-se do próprio tecido do cérebro (primário) ou como local de metástase (secundário). Estes tumores podem ser letais, dependendo de sua localização e do grau de agressividade. Entre os diversos tipos existentes, o Glioma é o mais comum⁽²⁾, e este termo é referente às suas características histológicas similares a células da Glia (ex. Astrocitos e oligodendrócitos - células de suporte das células nervosa)⁽²⁾⁽¹⁾, os tumores normalmente são primários, no entanto sua origem não é clara.

A classificação dos tumores do sistema nervoso central (SNC) mais usada é a da *World Health Organization (WHO)*, ver Table 1, que é baseada na similaridade histopatológica com as células do SNC, que tem importante diferença no seu comportamento biológico, que como resultado diferenciam-se na agressividade do tumor. Os gliomas são classificados como de grau I (crescimento lento) a grau IV (crescimento mais rápido). Os gliomas de grau III e IV são chamados de gliomas de alto-grau. Os Gliomas de grau III incluem astrocitoma anaplásico, ependimoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico. Os gliomas de grau IV geralmente são o Glioblastoma Multiforme (GBM)⁽³⁾.

TABLE 1. CLASSIFICAÇÃO DA WHO DE TUMORE DO SNC⁽²⁾

Tumores Astrocítico	
<i>Astrocitoma Pliocístico</i>	<i>I</i>
<i>Astrocitoma Difuso</i>	<i>II</i>
<i>Astrocitoma Anaplásico</i>	<i>III</i>
<i>Glioblastoma</i>	<i>IV</i>
Tumores Oligoastrocítico e Oligodendrial	
<i>Oligodendroglioma</i>	<i>II</i>
<i>Oligodendroglioma Anaplásico</i>	<i>III</i>
<i>Oligoastrocitoma</i>	<i>II</i>
<i>Oligoastrocitoma Anaplásico</i>	<i>III</i>
<i>Glioblastoma com componente</i>	
<i>Oligodendroglioma</i>	<i>IV</i>

Têm maior incidência em homens em relação às mulheres numa proporção de 3:2, principalmente na faixa entre 45 e 70 anos. A região supratentorial é a mais acometida, tendo

preferencia pelo hemisfério esquerdo, principalmente nos lobos frontal e temporal, podendo ainda acometer mais de um hemisfério cerebral. Pacientes com glioma maligno apresentam sinais neurológicos progressivos e os sintomas podem variar dependendo da localização do tumor. Buckner identificou que avaliação do estado mental pode ser fator prognóstico mais importante até mesmo que a avaliação física(4).

O Reino Unido registrou uma taxa de incidência anual de 7 casos para cada 100.000 pessoas(5). No Brasil, em 2008 foram registrados uma incidência de 8461 casos de tumor no sistema nervoso central, com a mortalidade em cinco anos passando de 90%(6). O INCA, estimou uma incidência em 2012 de 9270 casos-novos de tumores primários do SNC, que representa um pouco mais que 4 casos para cada 100.000 pessoas (7). Aproximadamente 30% dos adultos com gliomas de alto grau sobrevivem por 1 ano, e 13% sobrevivem por 5 anos(8).

2.2. Tratamento recomendado

O arsenal terapêutico passa pelos três grupos básicos de tratamento, como citado abaixo:

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 do tecido normal adjacente e das funções neurológicas. Eventualmente, a localização do tumor em área eloquente permite apenas citorredução ou biópsia da lesão. Doentes com hidrocefalia podem necessitar ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal para palição de sintomas. Gastrostomia está indicada quase sempre que houver comprometimento da deglutição ou do reflexo da tosse⁽⁹⁾.

RADIOTERAPIA - A radioterapia desempenha um papel central no tratamento paliativo do tumor cerebral, na doença inicialmente inoperável ou recorrente. A irradiação focal por meio de técnicas convencionais permite estabilizar ou melhorar a condição funcional de muitos doentes. A dose empregada situa-se entre 54-60 Gy, podendo atingir 72 Gy com hiperfracionamento; o campo irradiado deve incluir a área de realce visível à TC com margens de 2-3 cm ou margem de 1-2 cm em torno da imagens de RM ponderadas em T2. Doentes com lesão pequena (até 4 cm) e contra-indicação para cirurgia podem se beneficiar de radioterapia focal estereotáctica⁽⁹⁾.

QUIMIOTERAPIA - A quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes. A necessidade de uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes para muitos doentes parece estar

associada a melhor prognóstico, em particular com o ácido valproico, a despeito de toxicidade variável. Esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo nitrosureias (carmustina ou lomustina), alquilantes (procarbazina, dacarbazina ou temozolomida), derivados da platina (cisplatina ou carboplatina), vincristina, teniposídeo, hidroxiureia, cloroquina, bevacizumabe e irinotecano se mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas cerebrais grau III ou IV, muitos deles administrados concomitantemente à radioterapia. A temozolomida é um medicamento oral relacionado a um antineoplásico clássico, a dacarbazina; enquanto a dacarbazina requer metabolização hepática para produção do agente antineoplásico clinicamente ativo (monometiltriazenoimidazol carboxamida, MTIC), a temozolomida é convertida em MTIC no plasma. Em dois estudos clínicos randomizados sobre temozolomida em associação à radioterapia para gliomas de alto grau, este tratamento mostrou ser ativo quando comparado com placebo, outros estudos demonstraram eficácia comparável da temozolomida e do esquema PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) para doentes com gliomas de alto grau ou com astrocitoma anaplásico⁽⁹⁾.

A localização primária destes tumores e suas característica resistência a diversos agentes quimioterápicos, conferida em boa parte pela barreira hematoencefálica, são fatores clínicos que conferem baixo resultado através da quimioterapia⁽⁴⁾. A radioterapia tem sido demonstrada em prolongar a sobrevida e geralmente é recomendada após a cirurgia. Mas a decisão da agressividade cirúrgica é complexa e o protocolo de radioterapia pode variar⁽¹⁰⁾. Quimioterapia adjuvante não é considerada parte da terapia padrão no Reino Unido⁽⁸⁾, mas é usada rotineiramente nos Estados Unidos da América. O regime mais frequentemente utilizado é uma combinação de procarbazina, lomustina e vincristina, ou tratamento isolado com carmustina ou lomustina.

No Brasil, segundo o protocolo publicado em junho/2012 no Diário Oficial da União (DOU)⁽⁹⁾ as diretrizes para o tratamento dos Gliomas de alto grau são:

GLIOMA GRAU III OMS (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, ependimoma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico): Cirurgia seguida por radioterapia. Cirurgia seguida por radioterapia associada à quimioterapia. GLIOMA GRAU IV OMS (glioblastoma multiforme, espongiblastoma polar, astroblastoma e gliomatose cerebral): Cirurgia seguida por radioterapia. Cirurgia seguida por radioterapia associada à quimioterapia. Radioterapia associada à quimioterapia. Radioterapia paliativa. Quimioterapia paliativa. GLIOMA GRAU IV OMS (glioblastoma multiforme, espongiblastoma polar, astroblastoma e gliomatose cerebral): Cirurgia seguida por radioterapia. Cirurgia seguida por

radioterapia associada à quimioterapia. Radioterapia associada à quimioterapia. Radioterapia paliativa. Quimioterapia paliativa.

Apesar das inovações em técnicas cirúrgicas e radioterápicas, desenvolvimento de novas tecnologias antineoplásicas nas últimas décadas, os gliomas malignos, em especial os de alto grau, permanecem doenças fatais, sendo que a maioria dos paciente vai à óbito dentro de dois anos do diagnóstico(11).

É neste contexto, que a introdução da temozolomida no arsenal terapêutico dos Gliomas de alto grau, tem como proposta melhorar as expectativas ao tratamento destes tumores(12).

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Temozolomida

A temozolomida é um agente antineoplásico, que exerce sua ação citotóxica por alquilação do DNA nas posições O(6) e N(7) da guanina. É rapidamente absorvido por via oral, com alta biodisponibilidade (96% a 100%). A presença de alimento diminui o pico de concentração plasmática em 32% e a AUC em 9%. É um pró-fármaco que, após hidrólise espontânea no plasma, é convertido ao seu metabólito ativo, o MTIC, sigla de 5-(3-metiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida, que possui atividade citotóxica. Aproximadamente 15% do fármaco se liga às proteínas plasmáticas. É excretado pela urina (37,7%) e pelas fezes (0,8%). O tempo de meia vida é de 1,5 a 2,35 horas. Por ser uma substância lipofílica, atravessa a barreira hemato-encefálica, o que a faz alcançar tumores cerebrais(13).

Nome comercial: Temodal®

Fabricante: Schering-Plough

Indicação aprovada na Anvisa:

- TEMODAL está indicado no tratamento de glioblastoma multiforme recém-diagnosticado concomitantemente à radioterapia e em adjuvância posterior.
- No tratamento de pacientes com glioma maligno, glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, recidivante ou progressivo após terapia padrão.
- TEMODAL também é indicado no tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático em estágio avançado.

Indicação proposta pelo demandante: Quimioterapia em pacientes com Gliomas de alto grau após ressecção cirúrgica.

Posologia e Forma de Administração:

Cápsulas – via de administração oral

Pacientes adultos com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado

TEMODAL é administrado em combinação com radioterapia focal (fase concomitante) seguida por até 6 ciclos de temozolomida em monoterapia. A dose mínima diária é de 75 mg/m² e a dose máxima pode chegar a 200 mg/m² de superfície corporal.

Fase concomitante:

Para o tratamento de glioblastoma multiforme recém-diagnosticado, TEMODAL deve ser administrado por via oral na dose de 75 mg/m² ao dia por 6 semanas (42 dias), concomitantemente à radioterapia (60 Gy administrados em 30 frações) seguida de administração adjuvante de temozolomida por 6 ciclos. Não é recomendada a redução da dose; entretanto, uma interrupção na administração poderá ocorrer baseando-se na tolerabilidade do paciente. O tratamento concomitante com TEMODAL poderá ser continuado durante os 42 dias até 49 dias, caso todas as seguintes condições sejam preenchidas: contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$; contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$; toxicidade não-hematológica pelos Critérios Comuns de Toxicidade [CTC] \leq Grau 1 (exceto para alopecia, náusea e vômitos). Durante o tratamento, um hemograma completo deverá ser realizado semanalmente.

O tratamento com TEMODAL deverá ser interrompido ou descontinuado durante a Fase Concomitante de acordo com os critérios de toxicidade hematológicos e não-hematológicos descritos na Tabela 2.

TABELA 2. INTERRUÇÃO OU DESCONTINUAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE TEMODAL DURANTE TRATAMENTO CONCOMITANTE DE TEMODAL COM RADIOTERAPIA

Toxicidade	Interrupção da temozolomida (a)	Descontinuação da temozolomida
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Contagem de plaquetas	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
Toxicidade não-hematológica CTC (exceto para alopecia, náusea e vômito)	Grau 2 CTC	Grau 3 e 4 CTC

(a). O tratamento concomitante com temozolomida poderá ser continuado quando todas as seguintes condições forem preenchidas: contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e contagem de plaquetas

$\geq 100 \times 10^9/L$, toxicidade não- hematológica pelos Critérios Comuns de Toxicidade (CTC) \leq Grau 1 (exceto para alopecia, náusea e vômitos). CTC = Critério de Toxicidade Comum

Fase adjuvante

Quatro semanas após completar a Fase TEMODAL + radioterapia, TEMODAL deve ser administrado por 6 ciclos adicionais em tratamento adjuvante.

- **ciclo 1:** 150 mg/m² uma vez ao dia, via oral, por 5 dias seguido por 23 dias sem tratamento;
- **ciclos 2 a 6** (de 28 dias cada): 200 mg/m² por dia, via oral, durante os primeiros 5 dias do ciclo se os critérios comuns de toxicidade (CTC) estiverem menor ou igual a 2 (com exceção de alopecia, náusea e vômito), contagem absoluta de neutrófilos maior ou igual a $1.5 \times 10^9/L$ e contagem de plaqueta maior ou igual a $100 \times 10^9/L$. A dose permanece em 200 mg/m² por dia para os primeiros 5 dias de cada ciclo subsequente a não ser que ocorra toxicidade; se essa dose não for determinada para o ciclo 2, ela não deve ser feita para os ciclos subsequentes.

Redução da dose durante a fase adjuvante poderá ser adotada conforme as Tabela 3 e Tabela 4. Durante o tratamento, um hemograma completo deverá ser realizado no dia 22 (21 dias após a primeira dose de TEMODAL). A dose de TEMODAL poderá ser reduzida ou descontinuada conforme a Tabela 4.

TABELA 3. NÍVEIS DE DOSAGEM DE TEMODAL PARA O TRATAMENTO ADJUVANTE

Nível da dose	Dose (mg/m²/dia)	Comentário
-1	100	Redução para toxicidade prévia
0	150	Dose durante o Ciclo 1
1	200	Dose durante os Ciclos 2-6 na ausência de toxicidade

TABELA 4. REDUÇÃO OU DESCONTINUAÇÃO DA DOSE DE TEMODAL DUANTE O TRATAMENTO ADJUVANTE

Toxicidade	Redução de TEMODAL por 1 nível de dose^(a)	Descontinuar TEMODAL
Contagem absoluta de neutrófilos	$< 1 \times 10^9 / L$	(b)
Contagem de plaquetas	$< 50 \times 10^9 / L$	(b)

Toxicidade não-hematológica CTC (exceto para alopecia, náusea e vômito)	Grau 3 CTC	Grau 4 CTC ^(b)
---	------------	---------------------------

(a) Os níveis da dose de TEMODAL estão listados na **Tabela 4**. (b) TEMODAL deverá ser descontinuado, se for necessária a redução da dose para $< 100 \text{ mg/m}^2$ ou caso ocorra toxicidade não-hematológica Grau 3 (exceto alopecia, náusea e vômito) após a redução da dose. CTC = Critério de Toxicidade Comum

As reações adversas mais comuns são: constipação (33%), náusea e vômitos (42% a 53%), cefaléia (41%), convulsão (23%) e fadiga (34%). Alguns efeitos adversos graves tem sido reportados, como anemia aplásica (raro), síndrome mielodisplásica (raro), leucemia mieloide (raro), mielosupressão, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia, infecções oportunistas, pneumonia por *pneumocystis carinii* (raro), etc(13).

APRESENTAÇÃO	Preço
TEMODAL 5 mg - em frasco x 5	*R\$ 3460,05 ** Não informado
TEMODAL 20mg - em frasco x 5	*R\$ 692,00 ** Não informado
TEMODAL 100mg - em frasco x 5	*R\$3460,05 ** Não informado
TEMODAL 140mg - em frasco x 5	*R\$4819,56 ** Não informado
TEMODAL 180mg - em frasco x 5	*R\$ 6196,57 ** Não informado
TEMODAL 250mg - em frasco x 5	*R\$ 8477,27 ** Não informado

* Preço Fábrica aprovado pela CMED^{x1} (ICMS 18%). ** Preço proposto para incorporação.

Atualizada em 11/09/2013

Contraindicações(13):

TEMODAL é contra-indicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a seus componentes, bem como para pacientes com histórico de hipersensibilidade à dacarbazina. TEMODAL é contra-indicado para mulheres grávidas e que estejam amamentando, pois a segurança e eficácia do uso em crianças e grávidas ou em fase de amamentação ainda não foram estabelecidas.

Precauções(13):

O uso em pacientes idosos (acima de 70 anos), parece aumentar o risco de neutropenia e trombocitopenia(13).

- Se você estiver tomando TEMODAL no esquema de 42 dias, em combinação com radioterapia, o seu médico também deve ter receitado um medicamento para ajudar a prevenir a pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP). Pode haver maior ocorrência de PCP quando o tratamento com TEMODAL é administrado durante esquemas de tratamento prolongados. Entretanto, todos os pacientes tratados com TEMODAL, particularmente aqueles em tratamento com corticosteróides, devem ser observados rigorosamente com relação ao aparecimento da PCP, independentemente do esquema de doses recomendado.

- Você deve ser observado de perto se tiver anemia, baixa contagem de células brancas do sangue ou de plaquetas, problemas de coagulação antes do tratamento com TEMODAL, ou ainda se apresentar qualquer um desses problemas durante o tratamento. Seu médico poderá precisar reduzir a dose do seu medicamento, ou mesmo interromper o tratamento, ou ainda, você poderá precisar de outro tratamento. Nesse caso seu médico decidirá qual será a melhor conduta no seu caso. Em algumas situações, poderá ser necessário suspender o tratamento com TEMODAL. Você será submetido a exames de sangue freqüentes para verificar suas condições.

- Enjôos e vômitos são comumente associados ao tratamento com TEMODAL. Se você estiver tomando TEMODAL em combinação com radioterapia (pacientes recém-diagnosticados) seu médico receitará um medicamento para combater os vômitos antes da dose inicial de TEMODAL. Na fase de tratamento com TEMODAL isoladamente (pacientes recém-diagnosticados), seu médico também poderá receitar um medicamento para ajudar a combater os vômitos. Se você estiver tomando apenas TEMODAL (paciente com recidiva ou glioma maligno progressivo) e tiver apresentado vômitos graves, seu médico também poderá receitar um medicamento para controlar os vômitos. Se você vomitar freqüentemente, antes ou durante o tratamento, pergunte ao seu médico como controlar os vômitos e qual é o melhor momento para tomar o TEMODAL, até que os vômitos sejam controlados. Se você vomitar depois de ter tomado a sua dose do dia, não tome uma segunda dose no mesmo dia.

- Se você apresentar febre ou sintomas de alguma infecção, contate o seu médico imediatamente. - Não abra as cápsulas. Se a cápsula for danificada, evite o contato do pó com sua pele, olhos ou nariz. Evite inalar o pó. Se seus olhos ou narinas forem atingidos acidentalmente pelo pó, lave a área com água.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP)

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Temozolomida (TEMODAL®), para o tratamento de gliomas de alto grau, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 5.

TABELA 5. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO PARECER (PICO)

População	Gliomas de Alto Grau
Intervenção (tecnologia)	Temozolomida concomitante e adjuvante a radioterapia
Comparação	Radioterapia isolada
Desfechos (Outcomes)	Sobrevida geral / Sobrevida livre de progressão
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: O uso do Temozolomida concomitante e adjuvante a radioterapia é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com gliomas de alto grau quando comparado a radioterapia isolada?

4.1. Evidência Clínica

– **Estudo Hart (2008)⁽¹⁴⁾:**

Revisão sistemática + Meta-Análise de ensaios clínicos. Estudo metodologicamente perfeito, realizado pela colaboração Cochrane. Neste estudo de revisão foram incluídos dois ensaios clínicos, EORTC/NCIC 26981-22981 (Stupp, 2005)⁽¹⁵⁾ e Athanassiou, 2005⁽¹⁶⁾.

Estudo Stupp (2005)⁽¹⁵⁾: Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto, de superioridade, envolvendo a Europa e o Canadá, que comparou o uso de temozolomida concomitante e adjuvante a radioterapia (n=287) vs radioterapia isolada (n=286). A randomização foi adequada. O suporte financeiro para o estudo veio da indústria farmacêutica. Um total de 573 pacientes foram incluídos obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão. A mediana de idade dos pacientes foi de 56,5 anos e a

escala de performance clínica da OMS foi de 2 ou menos. Análise realizada foi por intenção de tratamento. O uso da tecnologia foi o padrão aprovado pela ANVISA.

Estudo Athanassiou (2005)⁽¹⁶⁾: Ensaio clínico, fase II, aberto, para estudo de dose, que envolveu 130 pacientes adultos na Grécia. Testou uma dose intensificada na fase adjuvante envolvendo 150mg/m² nos dias 1 a 5 e 15 a 19 no grupo de uso concomitante e adjuvante de temozolomida e comparou com a posologia habitual concomitante a radioterapia. O tratamento radioterápico foi semelhante ao estudo anterior. Neste estudo o método de randomização não foi totalmente descrito, e análise não foi realizada por intenção de tratamento.

Resultados:

Segundo descrição do demandante, a metanálise⁽¹⁴⁾ demonstrou um aumento da sobrevida global, com redução de 42% do risco de morte (HR=0,58; IC95% 0,50 a 0,68; p<0,001), com a adição da temozolomida em relação ao controle. Não houve heterogeneidade entre os resultados dos ensaios. O benefício encontrado seria equivalente a um ganho absoluto de 29% na sobrevida em um ano (40% para 69%). Toxicidades hematológicas graus 3 e 4 foram encontradas em 5% a 14% dos casos. Não houve descrição de outros eventos adversos graves com o uso da temozolomida.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (TabEIA 5).

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos mais 1 atualização da metanálise de Hart (2008) do ano de 2013 e 2 novos ensaios clínicos randomizados de 2013.

Estudo de Hart (2013)⁽¹⁷⁾:

Na atualização de 2013, a diferença encontrada está no número de ensaios incluídos e seus dados atualizados com seguimento maior. Foram três ensaios clínicos randomizados^(12,16,18) de superioridade de temozolomida e radioterapia contra radioterapia isolada no tratamento de Gliomas de alto grau que foram adequados para meta-análise: Athanassiou (2005); Stupp (2009); Kocher (2008). O estudo de Kocher (2008) usou no grupo que associou a temozolomida à radioterapia concomitantemente e não de forma adjuvante.

Resultados: A inclusão não modificou os resultados, pois o terceiro estudo adicional tem uma amostra pequena e também foi mostrada de forma separada Tabela 6:

TABELA 6. RESULTADOS DA METANÁLISE ATUALIZADA, MOSTRANDO A ANÁLISE CONJUNTA E DE FORMA SEPARADA

Outcomes	N de estudos	N de indivíduos	Método estaístico	Effect size
1 Sobrevida	3	745	Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.60 [0.46, 0.79]
1.1 Terapia Concomitante e adjuvante	2	683	Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.56 [0.42, 0.74]
1.2 Terapia Concomitante somente	1	62	Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.89 [0.49, 1.61]
2 Sobrevida Livre de Progressão	3	745	Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.63 [0.43, 0.92]
2.1 Terapia Concomitante e adjuvante	2	683	Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.54 [0.46, 0.64]
2.2 Terapia Concomitante somente	1	62	Hazard Ratio (Random, 95% CI)	1.06 [0.65, 1.75]
3 Eventos adversos	2	2353	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.76 [2.02, 3.77]
3.1 eventos total	0	0	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
3.2 Hematológico	2	634	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	8.09 [4.69, 13.97]
3.3 Fadiga	1	573	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.98 [1.15, 3.41]
3.4 Tromboembólico	1	573	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.74 [0.35, 1.58]
3.5 Infecções	1	573	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.45 [1.15, 5.23]

Estudo de Szczepanek e col (2013):

Ensaio clínico, não patrocinado, aberto, de superioridade comparando RT+TMZ e RT envolvendo 58 pacientes com Glioblastoma Multiforme, com idade em média de 55 anos. Este estudo também tinha o mesmo objetivo dos estudos anteriores. A posologia concomitante a radioterapia e o tratamento radioterápico foi semelhante aos estudos anteriores. Neste estudo houve randomização por um órgão independente, mas a randomização não foi totalmente descrita e análise não foi realizada por intenção de tratamento. Resultados: O seguimento de acompanhamento foi de 33 meses. Todos os 58 pacientes morreram nesse

período. O tempo médio de sobrevivência global no grupo de temozolomida (TMZ) + radioterapia foi de 16 meses e foi significativamente maior do que no grupo de radioterapia isolada, que foi de 12,5 meses, $p < 0,05$, teste de Cox-F. A probabilidade de sobrevivência de 24 meses foi de 23,1% em doentes tratados com radioterapia + TMZ e 6,7% em doentes tratados com radioterapia isolada. A sobrevivência de 18 meses foi observada em 30,8% e 23,3%, respectivamente, de 12 meses de sobrevivência foi registado em 65,4% e 63,3%, respectivamente, e 6 meses de sobrevivência foi observada em 92,3% e 86,7%, respectivamente. Mediana do tempo livre de progressão foi de 7,5 meses em pacientes tratados com TMZ + radioterapia e 5,0 meses em pacientes que receberam radioterapia isolada.

Estudo de Yaneva (2010):

Estudo aberto com 179 pacientes com Glioma Multiforme com o objetivo de comparar a sobrevida de pacientes submetidos a radioterapia isolada pós ressecção cirúrgica do tumor a pacientes submetidos a um regime de quimioradioterapia com temozolomida. O grupo de radioterapia isolada foi composto por 135 pacientes e o grupo que recebeu temozolomida tinha 44 pacientes. A randomização é somente citada. Resultados: No grupo RT a mediana do tempo de sobrevida foi de 15,4 meses (IC95% 12,73 a 18,13) e 13 pacientes (9,63%) sobreviveram até o fim do estudo. O grupo RT com Temozolomida teve a mediana de sobrevida de $14,83 \pm 1,37$ (IC95% 12,15 a 17,52), e 16 sobreviveram até o fim do estudo (36,36%). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de sobrevida global dos dois grupos.

Os efeitos colaterais mais comuns foram após o tratamento com Temozolomida, foram náusea (22,6%) e vômito (11,4%), e foram tratados com antieméticos. Leucopenia e trombocitopenia foram mais raros (2%). Nenhum dos pacientes abandonou o estudo por efeitos colaterais graves ou outro.

Limitações:

É importante citar que os estudos incluídos pelo demandante não tem população suficiente para uso em paciente acima de 60 anos e em crianças. Além disso a população destes dois ensaios apresentados são para pacientes com diagnóstico “novo” e não em metástase cerebrais ou recorrentes do tumor primário. Na metanálise atualizada de Hart (2013) há inclusão de estudos comparativos do uso da temozolomida vs. radioterapia, mas não há grandes diferenças nas alternativas. Além disso o índice de performance deve ser alto (WHO ≤ 2 ou Karnofsky (KPS) $> 60\%$). Ambos os estudos apresentados foram abertos. Além

disso, para diagnosticar os pacientes na seleção dos sujeitos, só o estudo de Athanassiou (2005)(16) utilizou rigor metodológico, sendo que a variação de diagnósticos patológicos entre os braços de tratamento no início do estudo poderia ser uma variável de confusão significativa, uma vez que taxas de concordância entre patologistas não experientes estão próximo de 50% e só os patologistas com grande experiência conseguem atingir níveis de concordância acima de 80%⁽¹⁹⁾.

Stupp (2009) teve excelentes métodos de aleatorização, o uso apropriado de estratificação e cálculos de poder do estudo são claros e foram alcançados. Estudo de Athanassiou (2005) não informou claramente seus métodos de aleatorização, se a estratificação foi usada. No ensaio de Kocher (2008) na tabela 1 de características basais houve mais homens e mais pacientes convulsivos no grupo radioterapia isolado. O estudo incluídos de Szczepanek (2013) e de Yaneva (2010) também apresentam diversos problemas com o processo de alocação.

O mais sério dos problemas, relacionados com todos os ensaios incluídos, são a falta de cegamento e/ou uso de placebo, o que suscita preocupações de parcialidade na avaliação dos desfechos. Estudos não-cegos são conhecidos por superestimar o tamanho do efeito.

As Industrias farmacêuticas estão envolvidas com a maioria dos ensaios clínicos deste documento, e este conflito de interesse é declarado.

4.2. Análise de Custo-efetividade

O demandante apresentou 3 estudos ⁽²⁰⁻²²⁾ de custo-efetividade com conclusões controversas, e um modelo econômico próprio.

O modelo apresentado foi o markoviano. A perspectiva do estudo, as considerações econômicas de desconto seguiram as recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde. Os estados de saúde que os pacientes podiam transitar foram: seguimento sem progressão; quimioterapia com nitrosuréia; suporte clínico e morte, estes comuns para ambas estratégias, e um estado adicional ao grupo que concomitantemente recebe temozolomida, que é o de quimioterapia com temozolomida, FIGURA 1.

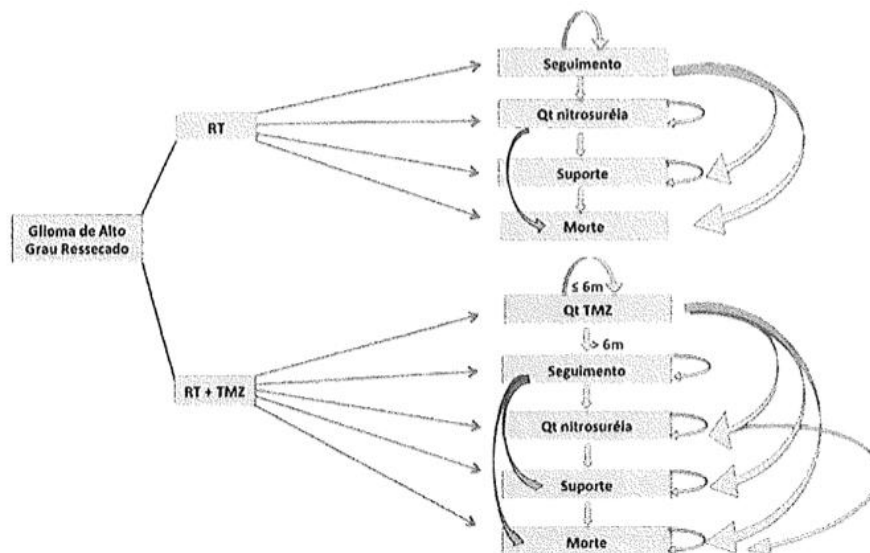


FIGURA 1. MODELOS DE MARKOV PARA GLIOMA DE ALTO GRAU

O demandante também apresentou as tabelas de probabilidade de transição, Tabela 7 e Tabela 8, entre as transições e as tabelas de custo, Tabela 9.

TABELA 7. PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE OS ESTADOS DE SAÚDE PARA OS PACIENTES QUE RECEBERAM RADIOTERAPIA ISOLADA

RADIOTERAPIA	Estado Final					
	Estado inicial	QT nitro	Seguinto RT	Suporte	Morte	total
RT		0,14	0,59	0,07	0,2	1
QT nitro		0,32	0	0,48	0,2	1
Seguinto RT		0,14	0,59	0,07	0,2	1
Suporte		0	0	0,68	0,32	1
Morte		0	0	0	1	1

QT nitro: quimioterapia com nitrosurêia; RT: radioterapia.

TABELA 8. EFICÁCIA DA TEMOZOLOMIDA NA REDIÇÃO DO RISCO RELATIVO DE PROGRESSÃO E MORTE

Potencial	Temozolomida (HR)
Eficácia em reduzir o risco de progressão	0,56
Eficácia em reduzir o risco de morte	0,63

HR: Hazard Ratio

TABELA 9. CUSTOS TRIMESTRAIS DIRETOS ESTIMADOS PARA CADA ESTADO DE SAÚDE AVALIADO, EM REAIS (R\$)

Finalidade	RT	RT+TMZ	QT nitro	TMZ	Seguimento	Suporte	Morte
Radioterapia	2.957,00	2.957,00	-	-	-	-	-
Quimioterapia	-	17.050,40	2.400,00	11.945,01	-	-	-
Honorários	22,60	67,80	67,80	67,80	22,60	96,70	-
Exames laboratoriais	-	29,94	69,20	29,94	-	35,49	-
Exames de Imagem	413,67	413,67	413,67	413,67	413,67	-	-
Hospitalização	-	-	275,58	-	-	137,79	367,44
Custo Total	3.393,27	20.518,81	3.226,25	12.456,42	436,27	269,98	367,44

QT nitro: quimioterapia com nitrosureias; RT: radioterapia; QT TMZ: quimioterapia com temozolomida.

Resultados da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante:

O custo médio estimado total de um paciente tratado com RT + TMZ foi significativamente mais alto, R\$ 29.376,47 do que se tratado com radioterapia isolada, R\$4.600,52., o que gerou um incremento de R\$24.775,95. A associação de TMZ tornou o tratamento mais efetivo, com uma efetividade incremental de 0,36 anos de vida ganhos, quando comparado a RT isolada.

A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$69.374,87 por ano de vida ganho, Tabela 10. Na Tabela 11 é possível ver a análise de sensibilidade.

TABELA 10. RANKING DE CUSTO-EFETIVIDADE

Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI (R\$/ano de vida ganho)
RT	4.600	-	0,90	-	-
RT + TMZ	29.376	24.776	1,25	0,36	69.375

RCEI: Razão de Custo Efetividade Incremental; TMZ: temozolomida; RT: radioterapia

TABELA 11. VARIAÇÃO DA RCEI EM FUNÇÃO DOS PARÂMETROS AVALIADOS (ANÁLISE DE SENSIBILIDADE)

Variações	HR-SLP	HR-SG	Custo TMZ +RT (R\$)	Custo TMZ (R\$)
Valor Mínimo	0,47	0,53	19.208	11.754
RCEI (R\$/ano de vida ganho)	63.383	54.166	67.539	66.807
Valor Referência	0,56	0,63	20.519	12.456
RCEI (R\$/ano de vida ganho)	69.375	69.375	69.375	69.375
Valor Máximo	0,66	0,75	22.486	18.078
RCEI (R\$/ano de vida ganho)	76.300	99.455	72.130	89.918

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; HR: Hazard Ratio; TMZ: temozolomida; RT: radioterapia

Apesar da descrição da análise de custo-efetividade do demandante ter sido apresentada de forma sequencial e lógica, alguns pontos da ATS devem ser consideradas.

Limitações do estudo:

O documento apresentado não deixa claro a validação do modelo, não apresentando justificativas dos possíveis estados de transição e nem qualquer consulta ou diretriz de entidades especializadas, por exemplo, porque foi escolhido risco de progressão como estado de transição. Além disso, o modelo de Markov com seus estados de transição apresentados são citados mas o texto não deixa claro o que significam alguns estados que não são explícitos no seu próprio nome. Além disso, os estudos⁽¹⁷⁾ mostram que em 24 meses, aproximadamente 75% ou mais pacientes irão a óbito, e ainda, no documento não é possível identificar o número de ciclos e se estes estariam alinhados com os dados reais disponíveis nos estudos que acompanharam os voluntários até os 5 anos de sobrevida⁽¹²⁾.

Quando passamos para análise das probabilidades de transição não está claro como foram extraídos os dados dos estudos para uso no modelo, já que o texto apresenta a medida em *Hazard Ratio* e o modelo necessita de dados de medidas de risco absoluto.

No campo dos custos, a CONITEC não pode analisar quais custos foram utilizados para elaboração dos custos totais para cada ciclo, como apresentados na Tabela 9, pois o demandante não apresentou nenhuma metodologia e nem justificativas para a elaboração do custo. Por exemplo, onde foram computados os custos dos efeitos adversos que são consideravelmente maiores nos pacientes que utilizam a tecnologia?

Desta forma, o estudo de custo-efetividade apresentado tem alto grau de incerteza de que a RCEI obtida seja considerada robusta para embasar a incorporação desta tecnologia no SUS, dado as limitações apresentadas.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário seguindo as diretrizes para análise do impacto orçamentário de tecnologias em saúde no BRASIL (2012), e realizada com a utilização da Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde.

De acordo com os dados do INCA(7), a incidência de tumores cerebrais estimada no Brasil em 2010 foi de 9270 casos novos. Estatísticas internacionais sugerem que 30% de todos os tumores sejam gliomas de alto grau. Isso significa que teríamos no Brasil uma população estimada de 2.781 potenciais usuários desta tecnologia. Devido a ausência de dados de cobertura de planos de saúde para estes casos, neste modelo, inferiu-se que 100% dos pacientes seriam assistidos pelo SUS. O modelo foi projetado para um horizonte temporal de 1 ano.

Os custos foram retirados do primeiro ano do modelo markoviano apresentado acima:

- Radioterapia isolada= R\$3.828,08
- Radioterapia isolada + Temozolomida= R\$27.879

Desta forma o impacto financeiro decorrente da incorporação da temozolomida associada à radioterapia, para um universo de 100% dos pacientes tratados dentro do SUS geraria um gasto anual incremental de R\$21.405.600,00.

Limitações do estudo:

- A população-alvo está superestimada, pois o número apresentado do INCA não faz distinção de idade, e o temozolomida atualmente só tem indicação para uso em adultos. No entanto, esta estimativa do INCA gera uma incidência no Brasil de cerca de 4,5 casos para cada 100.000 pessoas, sendo que a incidência registrada no EUA é de 24,6 casos para cada 100.000 pessoas.
- O horizonte temporal não foi estimado para 5 anos, isso deve ser feito, pois se a tecnologia realmente aumenta a sobrevida do paciente em alguns meses e não se obtém a cura, estes pacientes ficarão em tratamento por mais tempo. Desta forma, o

calculado do impacto orçamentário de 1 ano não está levando em consideração a prevalência. Além disso, a incidência também tem aumentado ao longo dos anos e isso deve ser levado em consideração.

- Outro ponto sensível na análise do impacto orçamentário é que os valores dos tratamentos tem origem do modelo apresentado e como apontado acima, tem muitos pontos de incerteza que poderiam modificar de forma sensível a análise realizada.

5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

UK (NICE) – incorporou em 2007

Austrália (*Australian Government Department of Health and Ageing's Health Technology Assessment*) – Não incorporado

Canadá (CADTH) – Não incorporado

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desafio nesse tipo de câncer é que, apesar das inovações em técnicas cirúrgicas e radioterápicas e do desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos que aconteceram nas últimas décadas, os gliomas malignos, em especial os de alto grau, permanecem doenças fatais. São altas as taxas de morte no primeiro ano, sendo que a maioria dos pacientes já foi a óbito em dois anos após o diagnóstico.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da temozolomida para tratamento de gliomas de Alto Grau (estádios II e IV) é baseada em ensaios clínicos randomizados, com nível de evidência 1.

Neste sentido, os resultados apresentados pelos estudos de Hart (2013) sugerem que o tamanho do efeito é de $HR=0,60$ e a mediana de sobrevida é de 2,5 meses para o grupo que usou temozolomida. A taxa de sobrevida aos 12 meses é de 61,1% para o grupo de temozolomida + radioterapia com uma redução do risco absoluto (RRA) de 10,5% e NNT de 10.

No entanto, o principal problema do estudo apresentado pelo demandante foi o estabelecimento equivocado da pergunta de pesquisa: temozolamida + radioterapia é superior à radioterapia isolada em gliomas de alto grau?

Não há dúvidas quanto a isso, tanto que desde 1999 o tratamento no SUS para esse tipo de tumor é quimioterapia associada à radioterapia, cabendo ao médico e ao paciente e familiares decidirem se esse aumento de sobrevida com prejuízo da qualidade de vida é desejável. A questão clínica relevante seria saber se a quimioterapia com temozolamida, novo medicamento de alto custo e sob patente, é superior à quimioterapia com os demais agentes alquilantes já disponíveis. Como estes estudos de comparação entre tipos de quimioterapia não foram incluídos pelo demandante, foi realizada uma busca que revelou estudos que demonstraram equivalência terapêutica da temozolomida versus quimioterapia por dacarbazina, análogo injetável da temozolamida, que é oral, no tratamento de gliomas de alto grau²³.

Ademais, o modelo econômico apresentado pelo demandante levanta um alto grau de incerteza que não permite concluir que a RCEI apresentada seja robusta suficiente para discussão da sua incorporação.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 20ª reunião do plenário realizada nos dias 06/11 e 07/11/2013 apreciaram a proposta de incorporação do temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau (III e IV).

Considerou-se que as evidências científicas apresentadas não foram suficientes, pois não há evidências de superioridade da temozolomida versus quimioterapia no tratamento de gliomas de alto grau.

Assim, os membros da CONITEC presentes, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação da temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de gliomas de alto grau.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 17/02/2014 e 10/03/2014. Foram recebidas 3 contribuições que trataram da demanda sobre “temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de gliomas de alto grau”. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas, 1 foi da Secretaria Municipal da Saúde (Santa Bárbara do Oeste) e a outra foi da Secretaria Estadual da Saúde (São Paulo), o próprio demandante.

As 2 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas a seguir.

- 1ª contribuição: Secretaria Municipal da Saúde de Santa Bárbara do Oeste: “Importante a disponibilização através do programa de Especialidades através dos centros de referências” CONITEC: Foi somente um comentário.
- 2ª contribuição: Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo realizou colocações referente à 10 questionamentos da análise crítica do relatório inicial:
 - **Questionamento 1:** Temozolomida e radioterapia,... deve ser considerada a opção padrão, mesmo em pacientes com mais de 60 anos de idade. Há evidências de estudos não randomizados avaliando exclusivamente pacientes idosos, e que demonstram resultados consistentes em relação à aplicabilidade dos benefícios encontrados em pacientes com mais de 65 anos de idade. CONITEC: A CONITEC avaliou os dois estudos^(23,24) indicados pela contribuição pública. O estudo de Malmstrom e cols. é um ensaio clínico que mostrou que o protocolo com radioterapia hipofracionada não mostrou diferença com o uso ou não da temozolomida. Já o estudo de Yin e col., mostra a segurança e os benefícios da temozolomida, mas quando comparada ao grupo de radioterapia isolada, além disso há limitação importante quanto ao benefício por ser uma revisão de ensaios clínicos não randomizados. Sendo assim, o benefício verificado fica restrito a comparação com radioterapia isolada.
 - **Questionamento 2:** relacionado a crítica de cegamento em relação ao desfecho de sobrevida global. CONITEC: A CONITEC revisou o método dos estudos analisados e o não cegamento dos estudos não atrapalham a medida de desfecho de sobrevida

global, mas qualquer outro desfecho intermediário pode estar enviesado, bem como pode suscitar o dilema moral de facilitar a migração de voluntários que estejam apresentando maus resultados, do braço controle para o braço intervenção, o que pode prejudicar os resultados por perda do comparador.

- **Questionamento 3:** Relacionado a não descrição do método utilizado na construção e validação do modelo. O demandante colocou: “o modelo foi baseado em consulta a especialistas em neuro-oncologia da própria instituição de origem (HC – UNICAMP). E posteriormente foi validado no Comitê Técnico dos Medicamentos Oncológicos da Comissão de Farmacologia da SES/SP, composto por especialistas em oncologia clínica. CONITEC: Demandante na consulta pública deixou um pouco mais claro como foi elaborado o modelo, mas colocou como garantia o Comitê Técnico dos Medicamentos Oncológicos da Comissão de Farmacologia da SES/SP, composto por especialistas em oncologia clínica. Mas não apresentou qualquer descrição do método inerente ao processo. Por exemplo: método Delphi, Consenso, se houve divergências, e como foi decidido, declaração de conflitos de interesse, etc....
- **Questionamento 4:** O modelo apresentado não tinha descrição clara do que representavam os estados de saúde no modelo de Markov. O demandante enviou as descrições: RT: radioterapia, apenas, sem nenhuma quimioterapia concomitante; RT + TMZ: radioterapia, com associação de Temozolomida; Seguimento: pacientes que terminaram o tratamento adjuvante, seja com radioterapia isolada, seja com radioterapia associada à Temozolomida, e que não estão recebendo nenhum tratamento antineoplásico por não apresentarem doença em atividade ou em progressão; QT nitrosuréia: após o tratamento adjuvante (radioterapia isolada ou radioterapia associada à temozolomida) apresentaram progressão da doença, e ainda apresentam estado clínico adequado, com condições de receberem tratamento paliativo, com quimioterapia sistêmica disponível atualmente no SUS (BCNU); Suporte: pacientes que apresentaram progressão da doença ou piora clínica após tratamento inicial da neoplasia, e que não apresentam condições clínicas adequadas para tratamento sistêmico quimioterápico com intuito paliativo, ou que apresentaram progressão da doença durante tratamento quimioterápico com BCNU . CONITEC: Após descrição foi possível interpretar melhor os estados de transição no modelo apresentado pelo demandante e ter certeza que o grupo radioterapia isolada não usava qualquer quimioterapia (Nitrosuréia) até que ele apresentasse progressão da doença (Lembrando que esse não é a diretriz atual disponível no SUS).

- **Questionamento 5:** Havia dúvida quanto ao horizonte temporal. O demandante respondeu: Na seção “Perspectiva do Estudo e Horizonte Temporal” de nosso relatório deixamos claro que o seguimento foi até o óbito de todos os pacientes (*life-time horizon*). Deixando mais claro, em nosso software utilizamos diferentes números de ciclos (seguindo por 10, 20 e 30 anos), sem diferença entre os resultados obtidos na avaliação de custo-efetividade. CONITEC: Apesar do demandante ter indicado o local da descrição, não foi enviado o número de ciclos que o modelo gerou ao final e a análise com horizonte temporal de outros períodos não foi exposto para a CONITEC.
- **Questionamento 6:** Probabilidades utilizadas nos estados de transição do modelo foram questionadas. O demandante enviou a seguinte resposta: Para o cálculo das probabilidades de transição nos estados de radioterapia isolada, quimioterapia paliativa, seguimento e suporte, utilizamos distribuições de Weibull ajustadas às curvas de Kaplan-Meier obtidas dos estudos prospectivos randomizados citados em nosso relatório. Para avaliação da eficácia relativa da Temozolomida ao grupo controle, utilizamos o Hazard Ratio para Sobrevida Global (para estimar a diminuição do risco de morte) e o Hazard Ratio para Sobrevida Livre de Progressão (para estimar a diminuição do risco de progressão) **obtidas do estudo de Stupp**, atualizado em 2009. Não utilizamos os HRs mais otimistas, encontrados na revisão sistemática publicada posteriormente, para tentarmos ser mais conservadores em relação a risco de viés. Com esses cálculos, portanto, chegamos ao resultado das probabilidades em termos absolutos. CONITEC: A resposta do demandante explica parte das probabilidades de transição. Agora que está mais claro o que significa cada estado, sendo assim, o ECR realizado por Stupp e col., apontado pelo demandante não tem todas as informações necessárias para “popular” o modelo. Desta forma, ainda continuam obscuras algumas probabilidades de estados de transição do modelo.
- **Questionamento 7:** Quanto ao cálculo dos custos o demandante respondeu: “A metodologia para cálculo dos custos diretos trimestrais está descrito no parecer apresentado previamente”. CONITEC: A metodologia não está descrita no parecer. No parecer só há a descrição dos valores, mas o método que foi utilizado não está explícito.
- **Questionamento 8:** População utilizada para o cálculo do impacto orçamentário estava superestimado. O demandante respondeu: “Devido à possível sub-notificação das neoplasias no Brasil, e as incertezas existentes no cálculo de incidência atual, é preferível superestimar a população alvo. Há estimativa de que 30% de todos os tumores do Sistema Nervoso Central sejam Glioblastomas Multiforme e Astrocitomas

Anaplásico – alvos potenciais da incorporação solicitada. Outras histologias são bastante raras, e não representariam impacto significativo na estimativa total de neoplasias. Desta forma, mantemos a expectativa de pouco menos de 3.000 pacientes ao ano”. CONITEC: justificativa aceita.

- **Questionamento 9:** Foram questionadas as escolhas do horizonte temporal. Resposta do demandante: “O horizonte temporal escolhido foi apenas do primeiro ano, pois o tratamento a ser incorporado tem duração de apenas seis meses, no máximo (se não houver progressão). Não foi proposta incorporação de tratamento paliativo, a ser mantido até progressão da doença. Desta forma, o novo tratamento tem duração estimada de menos do que meio ano, na média. O custo envolvido com pacientes em seguimento (que aumentaria discretamente no ano seguinte à incorporação) é muito baixo e pouco representativo no modelo utilizado, que seguiu as diretrizes para análise do impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil, de 2012. O custo com tratamento quimioterápico paliativo não aumentaria – o tempo estimado de controle da doença com a quimioterapia com nitrosuréia foi semelhante nos dois grupos estimados no modelo. Já o aumento anual da incidência de doenças raras é praticamente insignificante, e de cálculo não disponível na literatura. Desta forma, não aumenta de forma real o impacto orçamentário”. CONITEC: Foi aceita a justificativa.
- **Questionamento 10:** CONITEC - “o principal problema do estudo apresentado pelo demandante foi o estabelecimento equivocado da pergunta de pesquisa: temozolamida + radioterapia é superior à radioterapia isolada em gliomas de alto grau? Demandante – “A busca na literatura foi feita seguindo a combinação de temozolomida à radioterapia adjuvante, em comparação à radioterapia isolada ou a outros esquemas de quimioterapia. No entanto, apenas há a possibilidade de comparações indiretas, devido à inexistência de estudos comparativos com Temozolomida e outros esquemas ativos em neoplasias do Sistema nervoso central”. A dacarbazina não é utilizada no tratamento de neoplasias cerebrais por não ultrapassar a barreira hemato-encefálica. Uma metanálise de dados de 12 ensaios clínicos randomizados (com um total de 3.004 pacientes) demonstrou que o uso pós-operatório de nitrosuréias como o BCNU forneceu aumento clinicamente não importante de sobrevida mediana. Esse benefício seria equivalente a um aumento absoluto na sobrevida em um ano de 6%, à custa de mielossupressão considerável e sem diferenças na taxa de sobrevivência a longo prazo”. CONITEC: Apesar da afirmativa do demandante em relação ao pequeno efeito dos quimioterápicos (HR=0,85 [IC95 0,78 a 0,92]), e que o temozolomida obteve uma magnitude de efeito

maior (HR=0,63 [IC95 0,52 a 0,75]), o uso do protocolo PCV nas diretrizes atuais estão presentes⁽¹⁰⁾. Além disso a análise econômica utilizou na alternativa do modelo o uso da radioterapia isolada com o uso das probabilidades de transição deste estudo.

Além de responder aos 10 questionamentos o demandante apresentou nova análise econômica utilizando como comparador o uso da quimioterapia (protocolo BCNU) + radioterapia. Mas como foi discutido acima no relatório o modelo apresenta alto grau de incerteza na transparência do modelo para ser simplesmente reproduzido com um braço alternativo. Mesmo assim, o novo modelo apresentado conclui que a incorporação da temozolomida deveria passar por negociação de valores para se tornar custo-efetiva.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 23ª reunião do plenário dos dias 12 e 13/03/2014, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação de procedimento quimioterápico específico compatível com a temozolamida para o tratamento pós-operatório de pacientes com gliomas de alto grau(III e IV).

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 79/2014.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 35, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014

Torna pública a decisão de não incorporar a temozolamida para o tratamento pós-operatório de pacientes portadores de gliomas de alto grau no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporada a temozolamida para o tratamento pós-operatório de pacientes portadores de gliomas de alto grau no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. nº 187, de 29 de setembro de 2014, pág. 60.

11. REFERÊNCIAS

^{x1} Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES. Acessado em: 10/10/2013.

1. National Cancer Institute. No Title [Internet]. 2013. Available from: <http://www.cancer.gov>
2. Uptodate.com. No Title [Internet]. 2012. p. <http://www.uptodate.com/contents/classification-of>. Available from: <http://www.uptodate.com>
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* [Internet]. 2007 Aug [cited 2013 Oct 17];114(2):97–109. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1929165&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin. Oncol.* [Internet]. 2003 Dec [cited 2013 Oct 19];30(6 Suppl 19):10–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765378>
5. McKinney PA. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* [Internet]. 2004 Jun [cited 2013 Oct 17];75 Suppl 2:ii12–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1765660&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Globocan 2008 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>

7. INCA IN do C. Estimativa - Incidência de câncer no Brasil. 2012.
8. NICE NI for H and CE. Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. 2007.
9. (SAS/MS) S de A a S do M da S. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto. PORTARIA N° 599, 26 JUNHO 2012. 2012;
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Central Nervous System Cancer. 2013.
11. DeAngelis LM. Brain tumors. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2001 Jan 11 [cited 2013 Oct 17];344(2):114–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11150363>
12. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* [Internet]. 2009 May [cited 2013 Oct 19];10(5):459–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269895>
13. Micromedex® Health Care Series. Temozolomida [Internet]. 2012. Available from: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/773217/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0285D7/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=3022&contentSetId=134&title=TEMOZOLOMIDE&servicesTitle=TEMOZOLOMIDE&topicId=overviewSection#TopOfPage
14. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane database Syst. Rev.* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Oct 20];(4):CD007415. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843749>
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2005 Mar 10 [cited 2013 Oct 18];352(10):987–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>
16. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2013 Oct 20];23(10):2372–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800329>
17. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane database Syst. Rev.* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Oct 21];4:CD007415. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633341>
18. Kocher M, Frommolt P, Borberg SK, Rühl U, Steingraber M, Niewald M, et al. Randomized study of postoperative radiotherapy and simultaneous temozolomide without adjuvant chemotherapy for glioblastoma. *Strahlenther. Onkol.* [Internet]. 2008 Nov [cited 2013 Oct 20];184(11):572–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016015>
19. Castillo MS, Davis FG, Surawicz T, Bruner JM, Bigner S, Coons S, et al. Consistency of primary brain tumor diagnoses and codes in cancer surveillance systems. *Neuroepidemiology* [Internet]. [cited 2013 Oct 21];23(1-2):85–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739573>

-
20. Uyl-de Groot CA, Stupp R, van der Bent M. Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* [Internet]. 2009 Jun [cited 2013 Oct 20];9(3):235–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19527095>
 21. Lamers LM, Stupp R, van den Bent MJ, Al MJ, Gorlia T, Wasserfallen J-B, et al. Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: a report from the EORTC 26981/22981 NCI-C CE3 Intergroup Study. *Cancer* [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2013 Oct 20];112(6):1337–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213621>
 22. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* [Internet]. 2007 Nov [cited 2013 Oct 20];11(45):iii–iv, ix–221. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17999840>
 23. Stewart LA et al. *Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet* 2002; 359: 1011–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937180>