



NOTA TÉCNICA NÚMERO 126

Solicitante: Juíza Dra. Nadia Maria Frota
Pereira

Da 12ª Vara da Fazenda Pública da

Comarca de Fortaleza

Número do processo:

0130471-35.2018.8.06.0001

Data: 28/05/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3
4. Evidências científicas-----	4-8
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	9-10
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	10
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	11
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	11-13
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	13-15
10. Custo do medicamento-----	16
11. Conclusões-----	16-18
12. Referências-----	19-21

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se do paciente V. de P. P. Coelho, 58 anos portador de astrocitoma anaplásico (grau III), IDH tipo selvagem (CID 10: não descrito) segundo relatório de médico oncologista clínico do Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo da UFC, o paciente encontra-se sintomático tendo sido submetido à cirurgia em 07/04/2018 e solicitado tratamento adjuvante com radioterapia e temozolomida por 12 meses.

2) Considerações teóricas

O astrocitoma é um tumor originário do cérebro ou medula de pequenas células em forma de estrela, com sistema de gradação pela Organização Mundial de Saúde, desde 2007 em quatro diferentes graus. A identificação desses graus é feita por meio da análise anatomopatológica. Quanto mais agressivo é o câncer, maior é o seu grau. O paciente em questão submeteu-se à neurocirurgia em 07/04/2018. Não há nos autos o laudo histopatológico nem o estudo imuno-histoquímico. Os astrocitomas anaplásicos crescem rapidamente, se propagam ao tecido vizinho e são difíceis de serem removidos completamente.

O prognóstico depende de muitos fatores como a idade, o tamanho e o tipo do tumor além da sua localização dentro do Sistema Nervoso Central. O tratamento envolve radioterapia, ressecção cirúrgica e quimioterapia embora não haja dados específicos sobre o padrão básico de atendimento nesses pacientes.



O Glioma de Alto Grau (HGG) é uma forma rapidamente progressiva de câncer no cérebro com uma taxa de sobrevivência ruim, mesmo após o tratamento padrão com cirurgia e radioterapia.

Apesar dos avanços, os gliomas malignos, em especial os de alto grau, permanecem doenças fatais. Dados do *National Cancer Institute* mostram uma sobrevivência em cinco anos de 33,6% dos pacientes.

3) Eficácia do medicamento

A temozolomida é um medicamento antineoplásico(anti-câncer) oral. É uma droga citotóxica, um quimioterápico classificado como um agente alquilante(triazeno). No organismo, a temozolomida é convertida num outro composto denominado monometil triazenoimidazole carboxamida (MTIC). O MTIC liga-se ao DNA das células na fase de reprodução, o que impede a divisão celular. Conseqüentemente, as células cancerosas não se conseguem dividir, o que retarda a progressão dos tumores. Sinônimos:

temodar, temozolamida.

Temodal® é o nome comercial cuja apresentação terapêutica é na forma de cápsulas contendo 5mg, 20mg, 100mg, 140mg, 180mg e 250mg de temozolamida.

Temodal® é indicado para o tratamento de:

- Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, concomitantemente com radioterapia (RT) e, subsequentemente, como tratamento em monoterapia.
- Crianças a partir dos três anos, adolescentes e doentes adultos com glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou **astrocitoma**



anaplásico, que demonstre progressão ou recorrência após uma terapêutica padrão.

4) Evidências científicas

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



Em revisão da Cochrane por Michael G Hart *et al* sobre Temozolomida para glioma de alto grau observou-se como resultado principal:

Para a terapia primária, três ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram identificados, envolvendo um total de 745 pacientes, que investigaram a temozolomida em combinação com radioterapia versus radioterapia isolada para glioblastoma multiforme (GBM). A Temozolomida aumentou a sobrevida global (*hazard ratio* (HR) 0,60, Intervalo de confiança de 95% (IC) 0,46 a 0,79, valor de P 0,0003) e a sobrevida livre de doença (PFS) (HR 0,63, IC 95% 0,43 a 0,92, valor de P 0,02), quando comparados apenas com a radioterapia, embora estes benefícios só pareçam surgir quando a terapia é administrada em ambas as fases concomitante e adjuvante do tratamento. Um único ensaio clínico randomizado (RCT) descobriu que a temozolomida não teve um efeito estatisticamente significativo na qualidade de vida (QV). Risco de complicações hematológicas, fadiga e infecções foram aumentadas com temozolomida. No glioma de alto grau (HGG) recorrente, dois ECRs envolvendo 672 pacientes no total descobriram que a temozolomida não aumentou a sobrevida global em comparação com a quimioterapia padrão (HR 0,9, IC 95% 0,76 a 1,06, P valor 0,2), mas aumentou a sobrevida livre de doença (PFS) em uma análise de subgrupo de tumores GBM grau IV (HR 0,68, IC 95% 0,51 a 0,90, P valor 0,008). Os eventos adversos foram semelhantes entre os braços. Nos idosos, 2 ECRs com 664 pacientes encontraram sobrevida global e sobrevida livre de doença similares com a temozolomida isolada versus radioterapia isolada. Qualidade de vida (QoL) não parece diferir entre os braços em um único ensaio, mas alguns eventos adversos foram significativamente mais comuns com a temozolomida.



Os autores concluem que:

“A temozolomida, quando administrada em ambas as fases concomitante e adjuvante, é uma terapia primária eficaz no glioblastoma multiforme (GBM) em comparação à radioterapia isolada. Ela prolonga a sobrevida e atrasa a progressão sem afetar a qualidade de vida(QoL), mas aumenta os eventos adversos precoces. Em glioblastoma multiforme recorrente, a temozolomida em comparação com a quimioterapia padrão, melhora o tempo até à progressão (TTP) e pode ter benefícios na qualidade de vida sem aumentar os eventos adversos, mas não melhora a sobrevida em geral. Nos idosos, a temozolomida sozinha parece comparável à radioterapia em termos de OS(sobrevida global) e PFS(sobrevida livre de doença), mas com um maior número de eventos adversos.”

Em revisão da Cochrane, sobre o uso da temozolomida para câncer do cérebro, três ensaios clínicos randomizados com pacientes com glioblastoma multiforme recém diagnosticados foram selecionados e estudaram o efeito da quimioterapia com temozolomida durante e após a radioterapia. Comparando-se o uso da temolozomida com a radioterapia isolada os pacientes que receberam temozolamida tiveram sobrevida maior e atraso na progressão da doença. Os efeitos adversos foram poucos mas podem ser graves e os efeitos a longo prazo são desconhecidos. **Observe-se ainda que os estudos investigaram o uso da droga em glioblastoma multiforme e em nenhum outro tipo de neoplasia particularmente a do caso em questão, astrocitoma anaplásico(grau III).** Nos estudos observou-se, conforme a revisão, que a temozolomida atrasou a progressão da doença, mas não houve melhora na sobrevida total.



Um estudo randomizado de fase III (Radioterapia ou radioterapia e temozolomida no tratamento de pacientes com glioma anaplásico recentemente diagnosticado ou glioma de baixo grau.ID primária N0577.IDs secundários NCI-2011-01915, CDR0000640442, EORTC-26081-22086, EudraCT-2008-007295-14, NCCTG-N0577) compara a administração de radioterapia isolada ou temozolomida em conjunto com radioterapia para ver qual funciona melhor no tratamento de pacientes com glioma anaplásico recentemente diagnosticado ou glioma de baixo grau. A radioterapia usa raios-x de alta energia para matar células tumorais. As drogas usadas na quimioterapia, como a temozolomida, atuam de diferentes maneiras para impedir o crescimento de células tumorais, seja matando as células, impedindo-as de se dividirem ou impedindo-as de se espalharem. Ainda não se sabe se dar radioterapia sozinha ou associada a temozolomide é melhor no tratamento de glioma anaplásico ou glioma de baixo grau.

Resultados provisórios do estudo CATNON (**estudo EORTC 26053-22054**) de tratamento com temozolomida concomitante e adjuvante para glioma anaplásico não co-deletado 1p / 19q: estudo aberto intergrupos de fase 3, randomizado, publicado em 2017 no *The Lancet* com fundos da Schering Plough and MSD mostraram: “Este é um estudo de fase 3, randomizado, aberto, com um planejamento fatorial 2 × 2. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos de idade ou mais e tinham glioma anaplásico não co-eliminado recentemente diagnosticado com escores de status de desempenho da OMS de 0-2.



O cronograma de randomização foi gerado com o sistema eletrônico ORAT baseado na web do EORTC. Os pacientes foram alocados em números iguais (1: 1: 1: 1), utilizando a técnica de minimização, para receber radioterapia (59.4 Gy em 33 frações de 1.8 Gy) sozinhos ou com temozolomida adjuvante (12 ciclos de 4 semanas de tratamento) 150 a 200 mg / m² de temozolomida administrada nos dias 1 a 5); ou receber radioterapia com temozolomida concomitante 75 mg / m² por dia, com ou sem temozolomida adjuvante. O desfecho primário foi a sobrevida global ajustada para escore de status de desempenho, idade, perda de heterozigose 1p, presença de elementos oligodendrogiais e status de metilação do promotor MGMT, analisados por intenção de tratar. Fez-se uma análise interina planejada após 219 (41%) mortes terem ocorrido para testar a hipótese nula de ausência de eficácia (limiar para rejeição $p < 0.0084$). Este teste está registrado no ClinicalTrials.gov, número NCT00626990. No momento da análise interina, 745 (99%) dos 748 pacientes planejados haviam sido incluídos. A taxa de risco (*hazard ratio*) para a sobrevida global (*overall survivor*) com o uso de temozolomida adjuvante foi de 0.65 (99-145% CI 0.45–0.93). A sobrevida global aos 5 anos foi de 55,9% (IC95% 47.2–63.8) com e 44,1% (36,3–51,6) sem temozolomida adjuvante. Eventos adversos de grau 3-4 foram observados em 8–12% dos 549 pacientes que receberam a temozolomida, e eram principalmente hematológicos e reversíveis. A quimioterapia com temozolomida adjuvante foi associada a um benefício significativo de sobrevida em pacientes com glioma anaplásico não co-excluído recentemente diagnosticado. É necessária uma análise adicional do papel do tratamento concomitante com temozolomida e fatores moleculares.”

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



Na área de Oncologia o SUS é estruturado para atender em estabelecimentos como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e em Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). A assistência especializada abrange o diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia, medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

A organização e o controle da Rede são de responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde em conjunto com as respectivas secretarias municipais.

Em Fortaleza:

- Hospital Infantil Albert Sabin (UNACON exclusiva de Oncologia Pediátrica)
- Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC (UNACON com serviço de Hematologia)
- Instituto de Câncer do Ceará (CACON com serviço de Oncologia Pediátrica) Hospital da Irmandade Beneficente Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza (UNACON)
- Hospital Cura D'ars/Beneficência Camiliana (UNACON)
- Hospital Geral de Fortaleza/Secretaria de Estado de Saúde (UNACON com serviço de Hematologia)
- Instituto Clínico de Fortaleza/ Hospital Distrital Dr. Fernandes Távola (UNACON com serviço de Radioterapia)
- Centro Regional Integrado de Oncologia/CRIO (UNACON com serviço de Radioterapia)

Em relação ao tratamento do câncer cerebral há na tabela do SUS o procedimento 03.04.02.032-0 que contempla quimioterapia de tumor do sistema nervoso central avançado sem fazer referência ou restrição ao uso de qualquer medicamento em específico.



Desde 1999 o tratamento no SUS para o tumor cerebral (gliomas de alto grau) é quimioterapia associada à radioterapia. O SUS disponibiliza ainda quimioterapia com dacarbazina, análogo injetável da temozolamida, no tratamento de gliomas de alto grau.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento temozolamida (TEMODAL®) é aprovado pela ANVISA e é indicado para o tratamento de pacientes com:

- Tumor cerebral (glioblastoma multiforme), recém diagnosticado, em tratamento combinado com radioterapia, seguido de tratamento com TEMODAL® isoladamente (monoterapia).
- Tumores cerebrais como glioma maligno, glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico que apresentem recidiva ou progressão após tratamento padrão.

TEMODAL® também é indicado no tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou por meio da resolução nº 1398 de 25 de maio de 2016, o registro do medicamento Temozolomida genérico, fabricado pela empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC



A CONITEC tem em suas Diretrizes Diagnósticas em Oncologia uma avaliação sobre Tumor Cerebral em Adultos através da Portaria SAS/MS nº 599 de 26/06/2012.

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). A 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.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento temozolomida faz parte do anexo III (lista de produtos elegíveis para outras formas de transferência de tecnologias não abrangendo PDP da portaria do Ministério da Saúde de Março de 2017 que define a lista de produtos estratégicos para o SUS.

Em Nota Técnica (2014) do **Ministério da Saúde Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União** observa-se:

“É importante ainda lembrar que, excetuando-se a talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo; do mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia aguda cromossoma Philadelphia positivo e do trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos



diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos. De qualquer modo, o Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não fornecem diretamente medicamentos contra o câncer. Assim, quando para uso oncológico, o fornecimento de medicamentos não ocorre por meio de programas de medicamentos do SUS. Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC-SIA-SUS, devem ser fornecidos pelo hospital ou clínica credenciados e são ressarcidos conforme o código da APAC, pela respectiva Secretaria de Saúde gestora, que repassa o recurso recebido do Ministério da Saúde para o hospital ou clínica, conforme o código do procedimento



informado pelo hospital ou clínica. Cabe exclusivamente ao médico assistente do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado a prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme protocolos de tratamento fundamentados em evidências científicas e adotados na instituição.

Assim, a prescrição é prerrogativa e responsabilidade do médico assistente e os antineoplásicos são livremente padronizados e adquiridos pelo estabelecimento de saúde. Esses medicamentos somam mais de uma centena de substâncias e apresentam-se como um número muito maior de produtos comercializados. Embora diferentes medicamentos antineoplásicos de diferentes classes farmacológicas e diferentes mecanismos de ação possam ser indicados para um mesmo tipo tumoral maligno, isso não muda a finalidade terapêutica para a qual podem ser utilizados.”

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Ministério da Saúde publicado em 2014 há um capítulo que contempla o câncer cerebral no adulto.

Consta nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer Cerebral do Adulto (Portaria SAS/MS nº 599, de 26 de junho de 2012) como Opções Terapêuticas:

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



5.1 CIRURGIA

A ressecção cirúrgica é o tratamento recomendado na maioria dos casos de tumor cerebral, com objetivo de remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação das funções neurológicas. Eventualmente, a localização do tumor em área eloquente permite apenas citorredução ou biópsia da lesão.

Doentes com hidrocefalia podem necessitar ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal para palição de sintomas. Gastrostomia está indicada quase sempre que houver comprometimento da deglutição ou do reflexo da tosse.

5.2 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 estereotática.

5.3 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. Inexiste demonstração de que a **temozolomida** seja mais segura ou eficaz que outra terapia antineoplásica associada à radioterapia para doentes com gliomas malignos.”

O plano terapêutico recomendado no protocolo para Glioma Grau III OMS (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, ependimoma anaplásico e oligoastrocitoma anaplásico) é:

- » Cirurgia seguida por radioterapia.
- » Cirurgia seguida por radioterapia associada à quimioterapia.

10) Custo do medicamento



Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
TEMODAL (SCHERING- PLOUGH INDÚSTRIA FARMACEUTICA) 100 MG CAP CT SACH X 5	R\$ 2482,51	R\$ 3.431,92	R\$ 4.185,27	R\$ 10.295,76	R\$ 123.549,12
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				

11) Conclusões

Trata-se do paciente V. de P. P. Coelho, 58 anos portador de astrocitoma anaplásico (grau III), sintomático, já submetido à neurocirurgia, em acompanhamento clínico no Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo da UFC e solicitado tratamento adjuvante com radioterapia e temozolomida por 12 meses.

Segundo revisão publicada no *The New England Journal of Medicine* por Lisa de Angelis os gliomas de alto grau são tumores cerebrais, na sua maioria primários, que apresentam crescimento muito agressivo, evolução rápida e alta mortalidade. Estes tumores são tratados com ressecção cirúrgica quando possível e com radioterapia. A quimioterapia adjuvante realizada com diversos esquemas de medicamentos 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. Apesar das inovações em técnicas cirúrgicas e radioterápicas, desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos



nas últimas décadas, **os gliomas malignos, em especial os de alto grau, permanecem doenças fatais, sendo que a maioria dos pacientes vai a óbito dentro de dois anos do diagnóstico.**

Nas evidências em literatura sobre a Temozolomida para câncer cerebral, três ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo pacientes com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado (uma forma de glioma de alto grau) estudaram a quimioterapia com temozolomida durante e após a radioterapia. Aqueles que receberam temozolomida tiveram uma melhor sobrevida e retardaram a progressão da doença. Os eventos adversos de curto prazo associados à temozolomida são baixos, mas podem ser graves, enquanto os efeitos a longo prazo são desconhecidos. **Nenhum ensaio clínico randomizado (ECR) investigou o uso de temozolomida em gliomas de alto grau diferentes do glioblastoma multiforme (GBM).** Em GBM recorrente, a temozolomida atrasou a progressão, mas não melhorou a sobrevida global. Na população idosa (idade acima de 60 anos), a temozolomida isolada parece ser uma alternativa adequada à radioterapia isolada na terapia primária do glioblastoma multiforme. Ambos os tratamentos têm sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida semelhantes, mas possivelmente mais eventos adversos com temozolomida.

Todos esses estudos envolveram pacientes altamente selecionados com boas características prognósticas que não são totalmente representativos de todos os pacientes com glioma de alto grau limitando a aplicabilidade geral desses resultados.

O medicamento temozolomida (nome comercial Temodal®) tem registro na ANVISA (No. 101710194), é fabricado pelo laboratório Baxter Oncology GmbH, Halle/Westfalen, Alemanha e registrado e importado por Schering-



Plough Indústria Farmacêutica Ltda. (Rua João Alfredo, 353 – São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil)

Tem indicação em bula para tratamento de pacientes com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado concomitante à radioterapia e em adjuvância posterior além de glioma maligno (como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico), recidivante ou progressivo após terapia padrão. Não consta na RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS (RENAME). A CONITEC deliberou em seu relatório de 2014, por não recomendar a incorporação da quimioterapia com a temozolamida para o tratamento pós-operatório de pacientes com gliomas de alto grau (III e IV) e a portaria do Ministério da Saúde (2014) tornou 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 custo estimado do tratamento (temozolomida) por 12 meses é cerca de R\$124.000,00(cento e vinte e quatro mil reais)

12) Referências

1. Brain and other Nervous System Cancer. NIH. National Cancer Institute. www.seer.cancer.gov
2. Astrocytoma. WebMD Medical Reference.L.Chang.Jan 17,2018. www.webmd.com
3. WHO grading system for diffuse astrocytomas. H.Knipe & F.Gaillard et al. www.radiopaedia.org
4. Louis DN. Ohgaki H, Wiestler OD et al.The 2007 WHO classification of tumours of the CNS.Acta Neuropathol.2007;114(2):97-109.



5. Wen OU, Kesari S. Malignant gliomas in adults. NEJM. 2008;359(5):492-507
6. DeAngelis LM. Brain tumors. N. Engl. J. Med.2001 Jan 11; 344(2): 114–23.
7. Temodal®. Bula. ANVISA. www.anvisa.gov.br
8. Temodar®. Bula.FDA. www.fda.gov
9. Temodal®. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu>.
10. Khasraw M, Ameratunga MS, Grant R, Wheeler H, Pavlakis N. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No: CD008218. DOI: 10.1002/14651858. CD008218. pub3.www.cochranelibrary.com
11. Najman H, Gadelha MIP. Temozolamida. Revista Brasileira de Cancerologia, 2002, 48(3): 439-445.
12. Patrick Y. Wen and Santosh Kesari. Malignant Gliomas in Adults. N Engl J Med 2008; 359:492-507.

13. Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC– 104. Setembro de 2014. http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf



14. Interim results from the CATNON Trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. van den Bent, Martin J et al. *The Lancet*, Volume 390 , Issue 10103 , 1645 – 1653.
15. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art.No.:CD007415.DOI:10.1002/14651858.CD007415.pub2.
www.cochranelibrary.com
16. Portaria número 704. Ministério da Saúde. 08 de Março de 2017.
17. Radiation Therapy or Radiation Therapy and Temozolomide in Treating Patients with Newly Diagnosed Anaplastic Glioma or Low Grade Glioma. Primary ID N0577 .Secondary IDs NCI-2011-01915, CDR0000640442, EORTC-26081-22086, EudraCT-2008-007295-14, NCCTG-N0577.
18. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(4):CD007415.
19. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, 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. *The Lancet Oncology*. 2009 May;10(5):459-66.
20. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4601-8.



21. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5874-80.
22. Câncer cerebral no adulto em Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
<http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>.
23. Neto, MC. Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia 2013. Miguel Cendoroglo Neto, Nelson Hamerschlak, Andreza Alice Feitosa Ribeiro, Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann, Valéria Armentano dos Santos (editores). São Paulo, Hospital Albert Einstein, 2013.