

CATES

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

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 05/2012

**Eficácia e segurança de temozolamida
no tratamento de astrocitoma de baixo grau**

*Efficacy and safety of temozolomide
in the treatment of low grade astrocytomas*

*Eficacia y seguridad de la temozolomida
en el tratamiento de astrocitoma de bajo grado*

**Belo Horizonte - MG
Agosto - 2012**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2012. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

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

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccat.es.org.br>

Elaboração:

Nélio Gomes Ribeiro Júnior
CCATES/UFMG

Rosângela Maria Gomes
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

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

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca a favor da tecnologia.

Tecnologia: Temozolomida.

Indicação: Temozolomida está indicado no tratamento de pacientes com glioma maligno recidivante, como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico (astrocitomas de alto grau de malignidade), que já tenham recebido quimioterapia ou naqueles em que a quimioterapia convencional não foi eficaz.

Caracterização da tecnologia: A temozolomida é um antineoplásico da classe dos agentes alquilantes. Estes agentes adicionam um grupo alquila ao DNA celular, interferindo no crescimento do tumor.

Pergunta: O uso da temozolomida é eficaz e seguro como tratamento isolado ou adjuvante do Astrocitoma de Baixo Grau?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases *The Cochrane Library* (via Bireme), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Medline via Pubmed, LILACS e *Clinical Trials*, objetivando-se encontrar revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem temozolomida com outras opções terapêuticas para o tratamento de astrocitoma de baixo grau. Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites de agências nacionais e internacionais. Foram selecionados estudos publicados em todos os idiomas.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Após leitura completa, foram selecionadas duas RS e quatro ensaios clínicos em andamento. Os estudos selecionados constituíram um conjunto de evidências classificadas como de baixa qualidade. A primeira RS avaliou a eficácia de três diferentes esquemas de administração da temozolomida para tratar Gliomas de Baixo Grau (GBG) e incluiu 18 estudos de fase II. Os autores concluíram que faltam evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados para se estabelecer qualquer recomendação referente ao uso da temozolomida no tratamento do GBG, bem como para estabelecer comparações entre os diferentes esquemas de tratamento. A segunda revisão sistemática fez uma análise qualitativa de estudos fase II para criar um guia de conduta e prescrição do uso da temozolomida para tratamento dos tumores cerebrais. Na RS, os Gliomas de Grau II foram enfocados em cinco estudos, que avaliaram a eficácia e/ou tolerância de temozolomida. A pergunta foi bem estruturada, embora ampla - buscou evidências da utilização de temozolomida em contextos diferentes: duração do tratamento, tumores raros, combinações de drogas e indicações, doses e casos *off-*

*label*¹. Apenas dois estudos apresentaram nível de evidência B2. Os estudos examinados apresentaram resultados poucos consistentes que corroboravam o uso de temozolomida em GBG após falha terapêutica com radioterapia e como tratamento de primeira linha para gliomas mais expandidos. Os quatro ensaios clínicos incluídos estão em andamento e objetivam avaliar o uso de temozolamida isolada ou como adjuvante comparada à radioterapia – tratamento padrão atual.

Recomendações: Até a presente data não existem evidências disponíveis que suportem o uso da temozolomida em Gliomas de Baixo Grau (Grau I e II) entre os quais estão incluídos os Astrocitomas (Grau I e II). Os resultados dos ensaios clínicos em andamento serão essenciais para definição da melhor estratégia de tratamento para esta condição de saúde.

¹ O uso *off label* é, por definição, o uso não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar (ANVISA, 2012).

ABSTRACT

Strength of recommendations: Weak in favor of the technology.

Technology: Temozolomide.

Indication: Temozolomide is indicated for treatment of patients with recurrent malignant glioma, such as glioblastoma multiforme or anaplastic astrocytoma (astrocytoma high-grade malignancy), who have already received chemotherapy or in those in whom conventional chemotherapy was not effective.

Characterization of technology: Temozolomide is a antineoplastic alkylating agent. These agents add an alkyl group to various electronegative groups of cellular DNA and thus alter or prevent cell replication interfering with tumor growth.

Question: Is the use of temozolomide effective and safe as a treatment alone or adjunctive Low Grade Astrocytoma?

Search and analysis of scientific evidence: We searched The Cochrane Library (via Bireme), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Medline via PubMed, and Clinical Trials LILACS databases aiming to find systematic reviews (SR) of clinical trials comparing temozolomide with other therapeutic options for the treatment of low grade astrocytoma. Health Technology Assessments (HTA) were searched on the websites of national and international agencies. We selected studies published in all languages.

Summary of the results of the selected studies: After full reading two systematic reviews (SR) were selected and four clinical trials. The selected studies were classified as low quality evidence. The first SR used meta-analysis and assessed the efficacy of three different dosing schedules of temozolomide to treat Low Grade Gliomas (LGG) and including 18 phase II trials. This review did not answer our question completely and presented no clinically significant evidence.

The second systematic review analyzed qualitatively phase II studies to create a guideline for prescribing and use of temozolomide in the treatment of brain tumors. In this RS, the grade II gliomas were addressed by five studies that evaluated the efficacy and/or tolerance of temozolomide. The question was well structured, although unspecific – the authors sought evidence of the use of temozolomide in different contexts: duration of treatment, rare tumors, drug combinations and directions and doses off-label² cases. Only two studies showed evidence level B2.

The included studies presented inconsistent results that corroborated the use of temozolomide in LGG after failure of radiation therapy and as first-line treatment for more extensive gliomas. The four included randomized clinical trials are still ongoing and aim to evaluate the use of temozolomide alone or as adjuvant compared to radiotherapy – the current standard treatment.

Recommendations: Up to this date there is no available evidence to support the use of temozolomide for low-grade gliomas (Grade I and II) between then astrocytomas (Grade I and II). The results of ongoing clinical trials will be essential to define the best treatment strategy for this health condition.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: Débil para el uso de la tecnología

Tecnología: Temozolomida

Indicación: La temozolomida está indicada para el tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico (astrocitoma de alto grado de malignidad), que ya han recibido quimioterapia o en los que la quimioterapia convencional no fue eficaz.

Caracterización de la tecnología: La temozolomida es una clase de agentes alquilantes antineoplásicos. Estos agentes añaden un grupo alquilo al ADN celular, lo que interfiere con el crecimiento del tumor.

Pregunta: ¿El uso de temozolomida es seguro y eficaz como tratamiento único o como adyuvante al tratamiento para el astrocitoma de bajo grado?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Medline (via Pubmed), LILACS y en *Clinical Trials* para encontrar revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos que compararon temozolomida con otras opciones terapéuticas para el tratamiento de los astrocitomas de bajo grado. Se realizaron búsquedas por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias internacionales y nacionales.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Después de la lectura minuciosa, se seleccionaron dos RS y cuatro ensayos clínicos en curso. Los estudios seleccionados fueron un conjunto de pruebas clasificadas como de

² By definition the off-label use is the use of medicine unauthorized by a regulatory agency, but that does not mean that it is incorrect. Classification as an off-label indication may vary temporally and from place to place (ANVISA, 2012).

baja calidad. La primera RS evaluó la eficacia de tres regímenes diferentes de administración de temozolomida para el tratamiento de los gliomas de bajo grado (GBG) e incluyó 18 estudios de fase II. Los autores concluyeron que por la falta de pruebas de los ensayos controlados aleatorios no era posible establecer recomendación sobre el uso de temozolomida en el tratamiento del GBG o comparada a diferentes regímenes de tratamiento. La segunda RS hizo un análisis cualitativo de los estudios de fase II para crear una guía de conducta y prescribir el uso de temozolomida para el tratamiento de tumores cerebrales. En la RS, los gliomas de grado II se centraron en cinco estudios que evaluaron la eficacia y / o la tolerancia de la temozolomida. La pregunta fue bien estructurada, aunque amplia - buscado pruebas de la utilización de la temozolomida en diferentes contextos: longitud del tratamiento, los tumores raros, combinaciones de medicamentos e indicaciones, dosis y casos fuera de etiqueta. Sólo dos estudios presentaron evidencia de nivel B2. Los estudios examinados pocos resultados consistentes que corroboraron el uso de temozolomida en GBG tras el fracaso del tratamiento con radioterapia y como tratamiento de primera línea para los gliomas más expandidos. Los cuatro ensayos incluidos están en curso y el objetivo de evaluar el uso de temozolomida sola o como adyuvante a la radioterapia en comparación - el tratamiento estándar actual.

Recomendaciones: A la fecha no hay evidencia suficiente y de calidad para apoyar el uso de temozolomida para los gliomas de bajo grado (grado I y II). Los resultados de los ensayos clínicos en curso serán esenciales para definir la mejor estrategia de tratamiento para esta condición de salud.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. CONTEXTO..... | 8 |
| 2. PERGUNTA | 9 |
| 3. INTRODUÇÃO | 10 |
| 3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais..... | 10 |
| 3.2 Alternativas terapêuticas | 15 |
| 3.3 Temozolomida | 17 |
| 3.4 Reações adversas..... | 18 |
| 3.5 Estimativa de custo | 19 |
| 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA | 20 |
| 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS..... | 21 |
| 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA..... | 23 |
| 7. RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS | 26 |
| 7.1 Revisões sistemáticas..... | 26 |
| 7.2 Ensaios clínicos randomizados..... | 30 |
| 7.3 Recomendações das Agências de ATC..... | 33 |
| 8. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES | 34 |
| REFERÊNCIAS..... | 35 |
| ADENDO 1 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE..... | 37 |

1. CONTEXTO

Em 2012, a Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais solicitou ao Comitê Executivo do Estado de Minas Gerais no Fórum Nacional do Judiciário para a Saúde do Conselho Nacional de Justiça, a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento temozolomida para tratamento de Astrocitoma de Baixo Grau (Câncer no Cérebro) em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado, pelo Sistema Único de Saúde. O Comitê Executivo encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

De acordo com o Conselho Nacional de Justiça, compete ao Comitê Executivo Estadual realizar e cooperar nos trabalhos relacionados aos objetivos do Fórum no âmbito de seus Estados e Regiões, sob coordenação do Comitê Executivo Nacional. A Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais atua na esfera da Justiça Estadual e é responsável pela assistência jurídica integral e gratuita aos cidadãos que não possuem condições financeiras para pagar os custos de um processo e de um advogado particular.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

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

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e segurança da temozolomida no tratamento de Astrocitoma de Baixo Grau.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no quadro 1.

Quadro 1 - Eixos norteadores para elaboração da pergunta

| | |
|--|--|
| População | Pacientes com Astrocitoma de Baixo Grau |
| Intervenção (tecnologia) | Temozolomida como tratamento adjuvante ou isolado |
| Comparação | Temozolomida <i>versus</i> placebo ou observação |
| Desfechos (resultados em saúde) | Primários: Sobrevida global Secundários: Sobrevida livre de evento, intervalo até a progressão, desfechos de segurança. |

Pergunta: O uso da temozolomida é eficaz e seguro como tratamento isolado ou adjuvante do Astrocitoma de Baixo Grau?

3. INTRODUÇÃO

3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

Os tumores cerebrais são um conjunto de neoplasias, com diferentes graus de malignidade, cada qual com a sua própria biologia, prognóstico e tratamento. São tumores raros, que se dividem em primários, (quando sua origem celular é proveniente do tecido cerebral) e secundários (quando provém de outros órgãos - metástase), correspondendo a 2% dos todos os cânceres conhecidos. No Brasil, esperam-se 4.820 casos novos de câncer do Sistema Nervoso Central (SNC) em homens e 4.450 em mulheres, no ano de 2012. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5 casos novos a cada 100 mil homens e 4 a cada 100 mil mulheres. Na maioria dos países desenvolvidos, a mortalidade por essa neoplasia ocupa a 12ª posição^{1, 2, 3, 4}.

A Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) permite a codificação de todas as neoplasias por topografia, histologia (morfologia) e comportamento biológico. Assim, a CID-O é uma nomenclatura codificada que pode ser usada, tanto para topografia como para tipos histológicos de neoplasmas. De acordo com a CID-O pelo eixo da morfologia, os tumores do sistema nervoso central podem ser classificados de acordo com sua histologia servindo como uma interface indispensável entre patologistas e registros de câncer em geral⁵.

A classificação da OMS de tumores do sistema nervoso inclui um sistema de graus que traduz a escala de malignidade variável entre uma grande variedade de neoplasias em vez de ser estritamente um sistema de classificação histológica. Esta graduação histológica é um meio de prever o comportamento biológico de uma neoplasia. No contexto clínico, o grau de um tumor específico é um fator chave que influencia a escolha de terapias, particularmente determina o uso de radiação adjuvante e protocolos de quimioterapia específicos⁵.

Um quadro que reúne os graus do tumores e suas principais entidades em termos de classificação histológica é mostrado a seguir^{5,6}.

Quadro 2 - Principais Gliomas do Sistema Nervoso Central

| Grau | Características | Astrocitomas | Oligodendrogliomas | Misto | Ependimoma |
|-------------------------|---|---|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Gliomas Grau I | lesões não infiltrativas com baixo potencial proliferativo, sem atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose; | Astrocitoma pilocítico Astrocitoma de células gigantes subependimais | - | - | Subependimoma |
| Gliomas Grau II | lesões em geral infiltrativas, com atipias nucleares e baixo índice mitótico, sem proliferação endotelial ou necrose; muitas vezes são recidivantes. | Astrocitoma difuso Xantastrocitoma pleomórfico | Oligodendroglioma | Oligoastrocitoma | Ependimoma |
| Gliomas Grau III | lesões infiltrativas, com dois critérios presentes, em geral atipias nucleares e alto índice mitótico; | Astrocitoma anaplásico | Oligodendroglioma anaplásico | Oligoastrocitoma anaplásico | Ependimoma anaplásico |
| Gliomas Grau IV | lesões infiltrativas, com três ou quatro critérios presentes: citologia maligna, comportamento mitótico ativo, neoplasias propensas a necrose, características estas que geralmente são associadas a uma evolução rápida da doença e a um desfecho fatal. | Glioblastoma Glioblastoma de células gigantes Gliosarcoma | - | - | - |

OMS – Gradação dos Tumores do Sistema Nervoso Central (Adaptado)

Glioma é um termo abrangente para designar os tumores cerebrais primários que se originam das células de sustentação do cérebro, as células gliais. As células da glia são o componente mais comum celular do cérebro. Há 5 a 10 vezes mais células gliais do

que neurônios. Existem três tipos principais de células gliais: astrócitos, oligodendrócitos e células endimárias. Ao contrário dos neurônios, as células gliais têm a capacidade de dividir e multiplicar. Se este processo ocorre muito rapidamente e sem controle, se forma um glioma.

Diferentes tipos de célula glial, dão origem a diferentes tipos de gliomas:

- Tumores com características anormais de astrócitos são chamados astrocitomas.
- Outros tipos de gliomas são o oligodendroglioma e endimoma.
- Em alguns casos, os tumores podem ter características mistas e, portanto, ser chamado glioma misto (oligoastrocitoma, por exemplo).

Os chamados Gliomas de Baixo Grau (GBG) são os de Grau I e II, contribuem para 50% de todos os tumores do sistema nervoso central em crianças e 15% de todos os gliomas em adulto. Os GBG constituem um grupo diverso, difuso, de crescimento lento dos tumores cerebrais. O tratamento para GBG é desafiador e depende da sua localização, histologia do tumor, presença e ausência sintomas neurológicos severos, da progressão do tumor e também da idade do paciente⁷. Apesar de formar um grupo heterogêneo de tumores das células da glia, podem ser distinguidos pelas suas características histopatológicas. Geralmente, os Gliomas de Grau I são circunscritos e os de Grau II são infiltrativos⁸. Dentre os GBG, os Astrocitomas são tipos mais frequentes. As entidades mais comuns dentre os Astrocitomas de Baixo Grau (ABG) - Grau I e Grau II são:

- Astrocitomas pilocíticos (Grau I) - Ocorrem mais comumente em crianças e adultos jovens e são considerados de grau de malignidade baixo. Os sintomas mais comuns são cefaleas, náuseas, vômitos, perda de equilíbrio, e sintomas visuais, sua localização preferencial é no cerebelo. Têm um prognóstico mais favorável em comparação aos outros tipos de astrocitomas. São os tumores cerebrais de maior ocorrência na população infantil.
- Astrocitoma de Células Gigantes Subependimais (Grau I) - Este tumor é parte das lesões hamartomatosas da esclerose tuberosa. Ocorre nas duas primeiras

de décadas de vida e geralmente apresenta-se com hipertensão intracraniana, hidrocefalia e/ou hemorragia aguda e longa história de crises convulsivas. Nem todos tumores chegam a necessitar intervenção cirúrgica, raramente recidivam, e mesmo nestes casos não se relatou malignização.

- **Astrocitoma Pilomixoide (Grau II)** - Um tipo de tumor cerebral raro e recentemente descrito. Tem semelhanças com o Astrocitoma Pilocístico mas possui diferenças histológicas sutis. Se comportam de forma mais agressiva do que Astrocitoma Pilocístico.
- **Xantoastrocitoma pleomórfico (Grau II)** - Neoplasia do cérebro que ocorre com frequência em crianças e adolescentes. São de crescimento lento e estão associados com o aparecimento súbito de convulsões. Histologicamente, eles podem ser associada à infiltração de células inflamatórias e depósitos de reticulina. Muito raramente, esses tumores passam por uma transformação para um tumor mais maligno.
- **Astrocitomas Difusos (Grau II)** - Os astrocitomas difusos ocorrem principalmente em hemisférios cerebrais de adultos e são os tumores mais comuns originados em células gliais. São chamados difusos porque não têm boa delimitação e apresentam tendência infiltrativa. Alguns tumores do tipo II tendem a evoluir para graus mais elevados de malignidade, por exemplo: astrocitomas difusos que transformam em astrocitoma anaplásico e glioblastoma. Esta progressão para graus mais elevados de malignidade torna sombrio o seu prognóstico a longo prazo. Os astrocitomas difusos são tumores celulares, heterogêneos, geralmente pouco delimitados e infiltrativos, que apresentam pleomorfismo nuclear, sem sinais de anaplasia. Apesar da sua histologia inicial quase sempre indicar um comportamento indolente, um crescimento lento e uma longa sobrevida, suas outras características devem ser consideradas quando do seu diagnóstico inicial: localização, natureza infiltrativa, morbidade e risco de evolução para graus mais malignos, uma vez

que estas características apontam para a evolução da doença⁹. A apresentação clínica deste tumor depende muito da sua localização: crises epiléticas, cefaleias, hipertensão intracraniana e déficits focais são alguns dos sintomas mais frequentes. Contudo a forma de apresentação dos sintomas também costuma ser lenta e insidiosa. Muitas vezes, ocorre uma imprecisão no uso da nomenclatura e os Astrocitomas Difusos são chamados genericamente de Astrocitomas de Baixo Grau.

Outros tipos de Gliomas de Grau II:

- Subependimoma - tumor ependimário altamente fibrilar, bem delimitado e diferenciado. São raros e freqüentemente assintomáticos. Discute-se entre natureza ependimária e astrocitária. De bom prognóstico mesmo em tumores incompletamente ressecados.
- Oligodendroglioma - são de baixa malignidade e crescimento lento e acometem a substância branca dos hemisférios cerebrais, com tendência a envolvimento cortical. Formados por oligodendrócitos,- células pequenas com núcleo redondo e citoplasma claro o que lhes confere uma impressão de regularidade e um aspecto histológico característico. São relativamente bem delimitados, histologicamente diferenciados e tendem a recidivar após a retirada cirúrgica, já que esta só raramente é completa. O grau de malignidade dos oligodendrogliomas mais comum é grau II, mas nas recidivas podem tornar-se um grau III, ou oligodendroglioma anaplásico.
- Ependimoma - São neoplasias de células ependimárias, portanto em relação topográfica com os ventrículos. A distribuição etária é ampla, indo de crianças até a idade adulta. Em termos macroscópicos formam massas acinzentadas delimitadas, mas podem ter aspecto em couve-flor e fazer saliência no interior do ventrículo. Possuem características infiltrativas e histologicamente apresentam células diferenciadas e uniformes. Os ependimomas têm tendência a recidivas pós-cirúrgicas e o prognóstico final é sombrio.

- Oligoastrocitoma Misto - São tumores de crescimento lento, composto de células que se parecem com os astrócitos e oligodendrócitos.

A grande maioria dos estudos mais recentes utiliza a classificação da OMS (2007)⁵. Desta maneira os ABG serão considerados e estudados dentro desta classificação.

3.2 Alternativas terapêuticas

Em pacientes com lesões tumorais assintomáticas, tumores pequenos, e com sintomas mínimos e controlados pode ser utilizada uma conduta expectante. Os pacientes são acompanhados clinicamente e monitorados com exames de imagem, até que seja observada alguma progressão ou intercorrência: crescimento do tumor, piora clínica e/ou aparecimento de novos sinais e sintomas. Os defensores desta conduta a justificam pelo adiamento dos efeitos deletérios potenciais de um tratamento cirúrgico em relação a sobrevida e qualidade de vida, principalmente nas crianças. A maior crítica a esta conduta reside no fato de que os exames de imagem não são capazes de diagnosticar o tipo histológico do tumor. A determinação do tipo histológico é muito importante na escolha do tratamento específico. Nos dias de hoje, esta conduta expectante e observacional ainda permanece como uma estratégia controversa de tratamento em pacientes assintomáticos e recém-diagnosticados com GBG^{8,9}. Esta conduta também não está indicada para pacientes com sinais e sintomas decorrentes do tumor que não são controlados por terapia medicamentosa⁸.

Atualmente os tratamentos de referência para os GBG, onde se incluem os ABG, são a cirurgia e a radioterapia. Os recentes avanços tecnológicos da radiologia e neurocirurgia permitiram diminuir a morbimortalidade associada a este tipo de intervenções mediante o uso da ressonância magnética funcional, técnicas de espectroscopia e monitoramento eletrofisiológico intraoperatório. Um importante papel da cirurgia é fornecer material para o diagnóstico histopatológico e também para a caracterização molecular que irá guiar o prognóstico e os possíveis tratamentos subsequentes⁴.

Para os ABG o tratamento cirúrgico, quando possível é sempre o tratamento de primeira escolha. Dependendo da extensão e da localização a ressecção mais ampla possível deve ser considerada. Os avanços da neurocirurgia têm contribuído para a segurança e precisão dos tratamentos cirúrgicos, inclusive nas ressecções mais amplas. A ressecção ampla, quando possível, pode melhorar o quadro clínico e favorecer o bom prognóstico. Mesmo nos tumores infiltrativos, os Astrocitomas Difusos, onde com frequência ocorre recidiva nas bordas, a ressecção completa anterior é um fator prognóstico favorável^{8,9}.

Nos Astrocitomas de Grau I, a conduta expectante pode ser utilizada quando a localização do tumor não permitir sua ressecção ou quando o dano causado pela intervenção for mais deletério que o benefício, em pacientes muito jovens. Finalmente, a intervenção cirúrgica favorece um exame histológico mais amplo do tumor e sinaliza as condutas subsequentes e o prognóstico⁸.

Para alguns tipos de tumores: onde a ressecção completa não é possível, são inoperáveis devido a sua localização e extensão, ou tumores que tem características infiltrativas como o Astrocitoma Difuso, a radioterapia é sugerida como terapia adjuvante⁹. A quimioterapia é o tratamento inicial para crianças e jovens com GBG sintomáticos sem indicações para cirurgia (localização e dimensões do tumor) e é comumente usado em adultos como tratamento complementar a radioterapia. Uma das razões pela escolha da quimioterapia em crianças é devido aos efeitos deletérios posteriores da radioterapia no desenvolvimento do cérebro⁷.

As opções de tratamento de quimioterapia são limitadas, porque os agentes atualmente disponíveis têm apenas uma pequena chance de serem eficazes. A quimioterapia padrão consiste em uma alta dosagem oral de Procarbazina geralmente usada em combinação com Lomustina e Vincristina, denominado regime PCV. A Lomustina é muitas vezes utilizada isoladamente como a droga de primeira escolha. A probabilidade de resposta depende da idade, do tipo de tumor e do estado geral do paciente quando do início do tratamento¹⁰.

3.3 Temozolomida

A temozolomida é um antineoplásico que pertence à classe dos agentes alquilantes. Tem o poder de adicionar um grupo alquila a diversos grupos eletronegativos do DNA celular, desta maneira altera ou evita a duplicação celular, interferindo assim no crescimento do tumor. A temozolomida é uma substância de baixo peso molecular, sendo 100% absorvida por via oral, é praticamente toda eliminada após 8 horas da ingestão. Devido a esta rápida eliminação e ao seu mecanismo de ação, a temozolomida tem risco reduzido de ser tóxica para a medula óssea. Por outro lado, em sendo uma substância lipofílica, atravessa a barreira hemoencefálica, o que a faz alcançar tumores cerebrais ^{1,11}.

A ação citotóxica da temozolomida é devida a metilação da guanina no DNA na posição (oxigênio) O6 causando um desapareamento e ocorrendo também alquilação adicional na posição N7. Acredita-se que as lesões citotóxicas que se desenvolvem posteriormente impliquem em uma reparação anormal do adutor metílico. Uma enzima, a O6 metilguanina DNA transferase (MGMT) repara este DNA alterado, e remove o efeito citotóxico do DNA. Os tumores com alta concentração de MGMT mostram alta resistência a ação da temozolomida⁷.

O registro da temozolomida no Brasil data-se de abril de 2009¹², está registrado sob o nome comercial Temodal®, número 1.6614.0009. Fabricado pela Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda, nas apresentações farmacêuticas: cápsulas 5 mg, 20 mg, 100 mg, 250 mg¹³. Encontra-se registrado também na Agência Regulatória de Medicamentos da Europa e nos Estados Unidos, onde o seu registro no *Food and Drug Administration* (FDA) data de 2005 ^{12,16}.

Tabela 1 - Indicações aprovadas no Brasil e em outras agências reguladoras

| | |
|--------|---|
| ANVISA | <p>Tratamento de pacientes com glioma maligno, glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplasico, recidivante ou progressivo, após terapia padrão;</p> <p>Tratamento de glioblastoma multiforme recém diagnosticado, concomitantemente a radioterapia e em adjuvancia posterior;</p> <p>Tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático em estagio avançado.</p> |
| FDA | <p>Astrocitoma anaplásico em pacientes adultos nos quais a doença progrediu após a radioterapia e quimioterapia com nitrosureias e procarbazina;</p> <p>Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, concomitantemente a radioterapia e depois usado como tratamento de manutenção.</p> |
| EMEA | <p>Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, concomitantemente a radioterapia e, subsequentemente, em monoterapia;</p> <p>Gliomas malignos tais como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, que demonstrem progressão ou recorrência após terapêutica padrão.</p> |

3.4 Reações adversas

As reações adversas graves observadas com o uso de temozolomida foram: Hematológico - Anemia aplástica (rara); síndrome mielodiplásica (rara), leucemia mielóide (rara), mielossupressão, neutropenia, pancitopenia (rara), trombocitopenia. Outros: Infecção oportunista; pneumonia por *Pneumocystis carinii* (rara), neoplasia secundária (rara). Os eventos que ocorreram com maior frequência, foram distúrbios gastrintestinais, principalmente náuseas (43%) e vômitos (36%). Esses efeitos foram, em geral, considerados de grau 1 a 2. A incidência de náuseas e vômitos graves foi de 4%. Outras reações adversas relatadas com frequência incluíram fadiga (22%), constipação (17%), cefaléia (14%) anorexia (11%) e diarréia (8%), erupção cutânea, febre, astenia e sonolência (6% cada um) ^{13, 15}.

3.5 Estimativa de custo

Para estimar o custo do tratamento com temozolomida foi considerado o esquema terapêutico e a posologia indicada, bem como a apresentação farmacêutica e seu preço de fábrica disponível para compras públicas, conforme descrito na tabela 2.

Tabela 2 - Estimativa de custo do tratamento com temozolomida em Gliomas Grau II.

| Temozolomida | Posologia | Custo do tratamento ³ (R\$) |
|--|---|---|
| Gliomas Grau II segundo Lashkari et al. | 200mg/m ² ao dia durante 5 dias a cada 28 dias por máximo 12 ciclos | 58.492,80 |

³ Preços obtidos em consulta realizada à página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA /Secretaria Executiva – CMED. Lista de Preços de Medicamentos – Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bs> (Atualizada em 19/06/2012).

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As estratégias de busca efetuada nas bases de dados eletrônicas pesquisadas estão descritas na tabela 3. Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados.

Tabela 3 - Busca em base de dados eletrônicas realizada em 26/06/2012.

| Base eletrônica | Estratégia de busca | Estudos |
|---|--|---------|
| Medline (via Pubmed) | ((("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields]) OR "Glioma"[Mesh]) OR ("astrocytoma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[All Fields] OR ("astrocytoma"[All Fields] AND "grade"[All Fields] AND "ii"[All Fields]))) OR "Astrocytoma"[Mesh]) AND (((("temozolomide"[Supplementary Concept] OR "temozolomide"[All Fields]) OR ("temozolomide"[Supplementary Concept] OR "temozolomide"[All Fields] OR "temodal"[All Fields])) OR "temozolomide"[Supplementary Concept]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])) | 77 |
| The Cochrane Library | ((MeSH descriptor Glioma explode all trees OR (glioma) OR MeSH descriptor Astrocytoma explode all trees OR astrocytoma) AND (TEMOZOLOMIDE) OR (TEMODAL)) AND (Systematic reviews) | 11 |
| CRD (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>) | ((MeSH descriptor Glioma explode all trees OR (glioma) OR MeSH descriptor Astrocytoma explode all trees OR astrocytoma) AND (TEMOZOLOMIDE) OR (TEMODAL)) AND (Systematic reviews) | 21 |
| LILACS | ((Temozolomide) OR (Temodal) AND (Astrocytoma)) | 9 |
| Clinical Trials | Temozolomide fase III | 46 |

Avaliações de Tecnologias de Saúde foram pesquisadas em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá) e CÉPO (*Comité de l'Évolution des Pratiques en Oncologie*).

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas de ensaios clínicos que avaliassem o tratamento de indivíduos com Gliomas de Baixo Grau utilizando a temozolomida. Não houve restrição de ano de publicação, idade dos pacientes e de idiomas.

Considerando se tratar de um novo uso da tecnologia e devido ao baixo número de evidências encontradas, foram consideradas revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e sem comparador. Além disso, na tentativa de melhor elucidar a relação da atuação da temozolomida e os GBG, foram incluídos ensaios clínicos de fase III em andamento.

Os estudos incluídos deveriam apresentar desfechos de eficácia, como sobrevida e taxa de resposta, e/ou de segurança. Além disso, foram incluídas avaliações de tecnologias de saúde sobre a temozolomida para o tratamento de Gliomas de Baixo Grau.

Os resultados das bases de dados foram agrupados, estudos em duplicatas foram eliminados e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 14 estudos para avaliação. Após leitura completa dos trabalhos, foram selecionadas para a elaboração deste PTC 02 revisões sistemáticas e 4 ensaios clínicos fase III, além de 3 relatórios de avaliação de tecnologia em saúde (Figura 1).

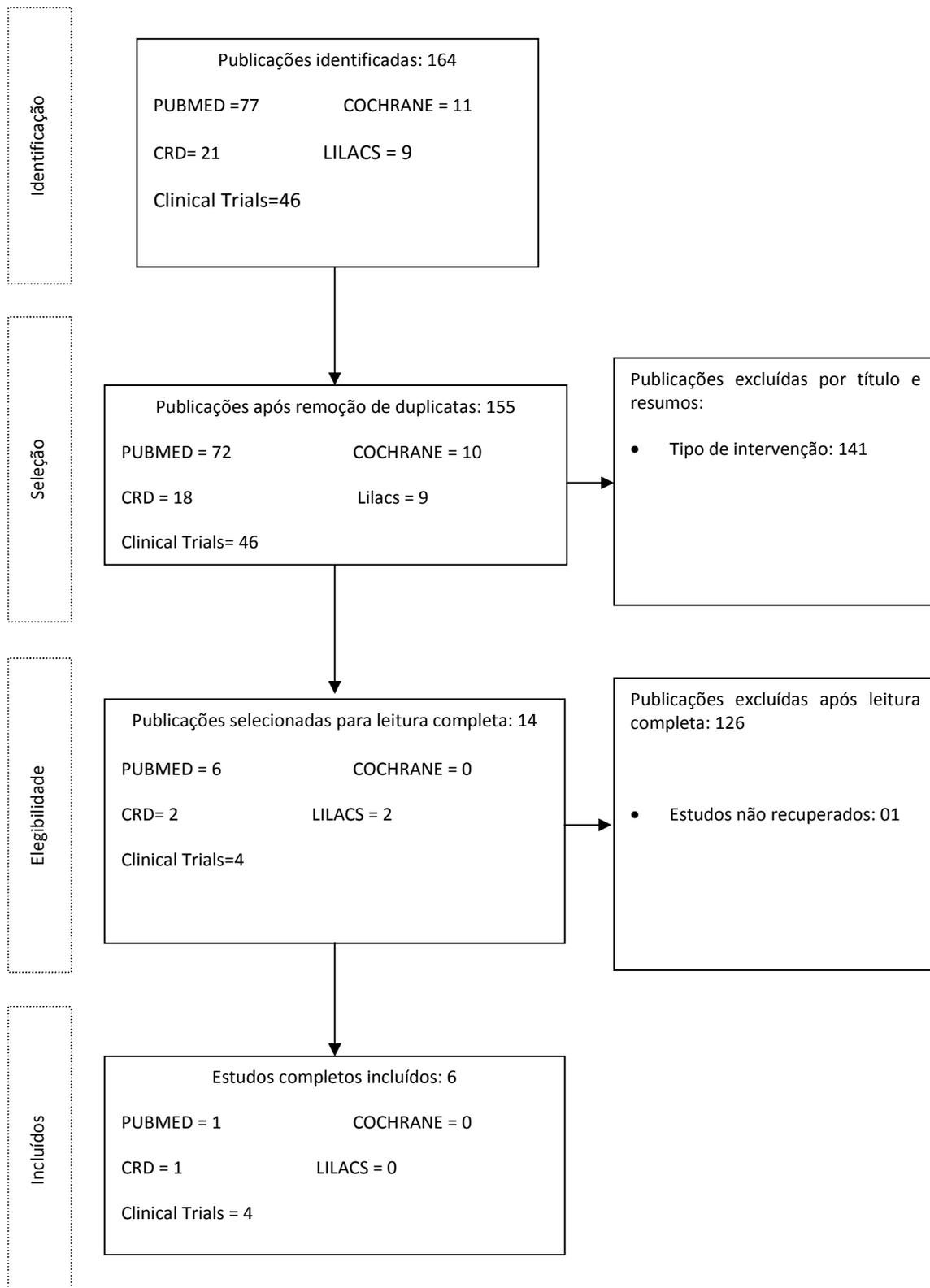


Figura 1: Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt *et al*¹⁷, e adaptado pelas Diretrizes Metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde. Uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos selecionados pode ser visualizada no quadro 3.

Foram selecionadas duas revisões sistemáticas: 1 base Medline via PubMed e 1 na CRD. Sendo que as duas revisões incluíram apenas estudos de fase 2. A primeira revisão sistemática com metanálise de Laskari et al (2011) – Medline via Pubmed, avaliou o impacto de 3 diferentes esquemas de administração da temozolomida (A, B e C) para tratar Gliomas de Baixo Grau e para tanto, foram selecionados 18 estudos de fase II. A revisão baseou-se numa pergunta ampla e pouco sensível, já que considerou a eficácia e a toxicidade de diferentes esquemas de administração da temozolomida para tratar GBG nas populações adulta e infantil. A faixa populacional não foi delimitada nem por idade nem por sexo. Todos Gliomas de Baixo Grau (I e II) - um grupo bastante heterogêneo em termos de histologia, natureza maligna, crescimento e progressão – foram incluídos. Os resultados pesquisados foram de 3 tipos: Sobrevida Livre de Progressão (6, 12 e 24 meses), Taxa de Resposta (Objetiva, Estável, Progressão) e Toxicidade (Hematológica e Não hematológica). O uso da temozolomida considerado também foi variável: sem radioterapia ou quimioterapia prévia, com radioterapia ou quimioterapia prévia e com radioterapia e quimioterapia prévias. A busca foi detalhada com avaliação reprodutível. A metanálise foi conduzida de acordo com PRISMA MOOSE e o Guia da Cochrane Collaboration – Review Manager Version 5.2. O baixo número ou mesmo a inexistência de estudos disponíveis e incluídos não permitiu a comparação entre a população, resultados (desfecho) e os regimes. Apenas no regime A de administração de temozolomida foi possível estabelecer algum tipo de evidência, mas comparativamente aos outros regimes B e C de tratamento faltaram estudos que cobrissem estatisticamente a população, os parâmetros e os desfechos. A

revisão não responde seu pergunta completamente e não apresenta evidência clinicamente relevante.

A segunda revisão sistemática de Tilleul *et al.* (2009) faz uma análise qualitativa de estudos fase II para criar um guia de conduta e prescrição do uso da temozolomida para tratamento dos tumores cerebrais. O estudo selecionou 40 artigos, os Gliomas de Grau II são contemplados na análise com 5 estudos. Uma busca sistemática foi realizada nos bancos de dados: Pubmed, Cochrane Library e nos resumos de reunião da American Society of Clinical. A opinião de especialistas da patologia estudada também foi incluída no intuito de alargar o âmbito das investigações. Após a análise dos títulos e resumos de referências identificados durante a pesquisa sistemática foram incluídos todos os estudos que avaliaram a eficácia e/ou tolerância de temozolomida. Foram excluídos os estudos experimentais (*in vitro*, em animais) e estudos farmacocinéticos analisando apenas a relação entre a atividade clínica e determinante genética. A revisão classificou os estudos incluídos através de uma classificação de 5 níveis de evidências recomendado pela Alta Autoridade para a Saúde francesa, que variou de A a E. Nível A: estudos de metanálise ou ensaios randomizados de qualidade e resultados são consistentes; Nível B: ensaios randomizados ou B1 prospectivos ou retrospectivos B2. Os resultados destes estudos são consistentes como um todo; Nível C: estudos disponíveis são questionáveis do ponto de vista metodológico, ou os seus resultados não são consistentes no conjunto; Nível D: não existem dados para este método ou série de casos apenas; Nível E: acordo entre especialista, não há dados para o método em causa, mas todos especialistas são unânimes. A pergunta foi bem estruturada, mas ampla - buscou os níveis de evidência da utilização de temozolomida em contextos diferentes: indicações e doses casos *off-label*, duração do tratamento, tumores raros, combinações de drogas. Para os Gliomas de Grau II esta a revisão inclui 5 artigos, 1 estudo foi considerado metodologicamente contestável, 2 estudos - apesar da boa qualidade metodológica apresentou número baixo de pacientes, e apenas 2 apresentaram nível de evidencia B2.

Quadro 3 - Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

| ITENS | Glioma de Baixo Grau | |
|---|---|--|
| | Lashkari et al. (2011) | Tilleul et al. (2009) |
| A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? | Parcialmente, a pergunta foi bem estruturada, porém ampla e pouco explícita. | Parcialmente, a pergunta foi bem estruturada, porém ampla e pouco explícita. |
| A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa? | Sim | Sim. |
| Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta? | Parcialmente – alguns estudos não incluíam dados para todos os itens da pergunta, outros apresentaram poucos pacientes não permitindo a comparação entre itens (população, parâmetros, desfecho) incluídos na pergunta. | Parcialmente, nem todos os estudos receberam o mesmo nível de evidências utilizado. |
| A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? | Sim | Parcialmente, dada as características qualitativas da avaliação. |
| Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? | Parcialmente. Estudos com baixo número de participantes e muitos estudos não contemplavam todos os itens da pergunta | Não, dada a amplitude dos critérios de inclusão em termos de população, parâmetros e desfecho. |
| O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição? | Parcialmente. Não foi possível fazer a comparação entre os 3 regimes de administração da temozolomida. A maioria dos resultados apresenta evidências apenas para um esquema de administração da temozolomida. | Não. Os estudos foram avaliados qualitativamente de forma isolada. |
| O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente? | Não | Parcialmente, apenas para Gliomas de Alto Grau. |

7. RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

7.1 Revisões sistemáticas

Foram encontradas duas revisões sistemáticas que avaliaram o uso do temozolomida em pacientes com GBG, grupo onde os ABG se enquadram e são os de maior ocorrência.

Laskari *et al.* (2011) pesquisou o impacto de diferentes esquemas de administração da temozolomida para tratar Gliomas de Baixo Grau, observando sua eficácia e toxicidade. A revisão realizou uma ampla busca para todos os estudos relevantes até setembro de 2011. Foram selecionados e analisados 18 artigos (736 pacientes): 12 artigos prospectivos e 6 retrospectivos. A análise foi conduzida usando a *Review Manager Version 5.2 (The Cochrane Collaboration, Software Update, Oxford)*.

A revisão sistemática estudou 3 esquemas de administração da temozolomida: regime A, também chamado de standard - dose de 200 mg/m² diariamente por 5 dias a cada 4 semanas (maioria dos artigos: 14 com 589 pacientes); regime B - 75 mg/m² por 21 dias a cada 4 semanas (3 artigos e 66 pacientes); regime C - dose de 75 mg/m² por 7 semanas de administração e 4 semanas livres (apenas 2 artigos com 53 pacientes). Um estudo usou os dois regimes A & C separadamente.

O resultado primário pesquisado foi o impacto destes regimes nas taxas de Sobrevida Livre de Progressão, definida pelo tempo entre início do tratamento com a temozolomida, e a constatação do primeiro e inequívoco sinal radiológico ou de progressão clínica da doença. Os períodos considerados foram: 6, 12 e 24 meses. Os resultados secundários examinados foram a capacidade de cada esquema de administração apresentar uma Resposta Objetiva ao tratamento (resposta completa, resposta parcial), de permanecer estável ou de progredir com a doença. O Grau de Toxicidade Hematológico também foi avaliado de acordo com esquema de tratamento como resposta secundária.

A principal limitação percebida pela revisão sistemática foi a ausência de informação. Não existe até o momento nenhum ensaio clínico randomizado que compare o uso dos diferentes regimes. Os estudos para os regimes B e C são em pequeno número comparado ao regime A. A Sobrevida Livre de Progressão teve que se limitar a 6, 12 (maior número de estudos) e 24 meses, já que poucos estudos relatam acompanhamento por mais de 24 meses. O tempo observado é pequeno frente as características crônicas da evolução da doença. As características moleculares significantes para um potencial prognóstico da doença foi reportado por apenas 4 estudos, mas de maneira inespecífica no que diz respeito aos resultados. A comparação entre a população adulta e pediátrica foi possível apenas para o regime A em relação aos resultados, mas não pode ser evidenciada devido a ausência de estudos no regime B e o baixo número no regime C.

A análise dos dados desta revisão sistemática sugeriu que a maioria das evidências são derivadas do regime A (200 mg/m² por 5 dias). Os estudos abordados, entretanto revelam um nível de heterogeneidade considerável no que diz respeito às características dos pacientes estudados bem como nos resultado referidos.

Os regimes de administração B e C da temozolomida foram associados com um aumento da taxa da Resposta Objetiva ao Tratamento (21 e 23 % versus 6%) quando comparados ao regime A. Os regimes B e C também apresentam taxas superiores de Sobrevida Livre de Progressão da doença, nos períodos de 6 e 12 meses, quando comparados ao regime A. Contudo, nenhuma comparação pode ser considerada válida e acurada devido a heterogeneidade observada e ao pequeno número de estudos disponíveis. E mais, os regimes prolongados estão associados com uma maior taxa de toxicidade hematológica.

A análise dos subgrupos que previamente receberam terapia adjuvante comparando os diferentes regimes também foi impossível devido à heterogeneidade e baixo número de estudos (esquemas B e C). Tratamento prévio (quimioterapia ou radioterapia) não influenciou significativamente o resultado (Sobrevida Livre de

Progressão e Resposta Objetiva) ou a toxicidade em pacientes tratados com o esquema A.

A revisão conclui que faltam informações pertinentes, como ensaios clínicos randomizados, para se estabelecer qualquer evidência do uso da temozolomida no tratamento do GBG, e também para estabelecer comparações entre os diferentes esquemas de tratamento.

Tilleut *et al.* (2009) analisa o uso da temozolomida em todos dos gliomas cerebrais e inclui os Gliomas de Grau II como um item da análise. Os Astrocitomas de Baixo Grau estão incluídos nos Gliomas de Grau II e são os de maior ocorrência neste grau. O estudo utilizou a Classificação da OMS de 2007. Os estudos incluídos por esta revisão do uso de temozolomida para o tratamento de Gliomas Grau II baseia-se apenas em estudos de coorte ou de Fase II. A revisão analisa os seguintes artigos selecionados:

Quinn *et al.* avaliaram a eficácia da temozolomida em GBG progressivo ou recorrente. A população do estudo foi composta por pacientes adultos e crianças com tumores baixo grau com características progressivas, histologicamente heterogêneos e previamente tratados com cirurgia (52%), radioterapia (15%), ou quimioterapia (22%). Não se pode tirar conclusões finais deste estudo metodologicamente questionável.

O estudo de Brada *et al.* buscou a resposta ao tratamento como resultado final. Dos 29 pacientes avaliados, 24 pacientes receberam 12 ciclos de quimioterapia, foram observadas 3 respostas parciais: 14 responderam minimamente, 11 com a estabilidade da doença e apenas em 1 houve a progressão da doença. Apesar da boa qualidade metodológica deste estudo e de seus resultados encorajadores, o baixo número dos pacientes incluídos limita a validade externa dos seus resultados.

O mesmo pode ser observado para o estudo Fase II prospectivo de Netta Levin *et al.* que incluiu apenas 28 pacientes com GBG não progressivo e que não tinha sido tratados com radioterapia. Contudo este estudo trouxe resultados apenas promissores. Foi observado uma taxa de Resposta Objetiva para 61% dos pacientes e melhora clínica para 53% dos pacientes.

O estudo prospectivo Fase II de Pace et al., também estudou a eficácia da temozolomida nos Gliomas Grau II em progressão. Não se pode chegar a conclusões válidas devido à inclusão de pacientes que não satisfazem os critérios de elegibilidade

O estudo retrospectivo de Hoang Xuan et al. testou a eficácia de dose de temozolomida como tratamento de primeira linha nos Gliomas Grau II com componente oligodendrogial (oligodendroglioma e oligoastrocitomas). Os Gliomas Grau II apresentavam características tumorais homogêneas, sinais de progressão e um diagnóstico confirmado por ressonância magnética. Os pacientes não tinham sido previamente tratados (radioterapia ou quimioterapia) exceto por ressecção cirúrgica. A resposta do tumor a temozolomida (200 mg/m²) foi baseada sobre a medição do tamanho do tumor em sequências T1 e T2 de ressonância magnética. Em 59 pacientes avaliados, a taxa de Resposta Objetiva foi de 31% (17% de resposta parcial e 14% de resposta mínima), 61% de gliomas ficaram estáveis e 8% em progressão. Melhora neurológica foi observado em 51% dos pacientes. O tratamento geralmente foi bem tolerado. A Sobrevida Livre de Progressão em um ano foi de 73%. Este estudo revelou boa qualidade metodológica e mostrou critério de julgamento e uma avaliação homogênea para todos os pacientes. No entanto este estudo, não pode ser considerado para a pergunta deste PTC, já que os Gliomas selecionados para o estudo não podem ser considerados ABG em termos morfológicos.

Os estudos examinados apresentam poucos resultados consistentes. O estudo de Hoang Xuan et al. e de Brada et al. metodologicamente são os que poderiam justificar o uso de temozolomida em GBG, em particular após uma situação de falha terapêutica pós radioterapia, e também como tratamento de primeira linha para gliomas mais expandidos. No entanto, a radioterapia permanece atualmente como tratamento indicado como referência, e deve-se aguardar os resultados de estudo comparativo entre essas duas modalidades de tratamento para especificar a posição relativa destes dois tratamentos no combate inicial aos Gliomas Grau II.

7.2 Ensaios clínicos randomizados

Na tentativa de melhor elucidar a relação da atuação da temozolomida e os Gliomas de Baixo Grau, foram pesquisados estudos de fase III na base de dados Clinical Trials. Foram selecionados e incluídos 4 estudos de fase III em andamento, que em sua maioria estão estudando pacientes entre 18 a 60 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico histologicamente confirmado de Glioma de Baixo Grau (**Tabela 4**). Nestes estudos a temozolomida é sempre comparada com a radioterapia, seja associada como tratamento adjuvante (radioterapia x radioterapia + temozolomida) ou como tratamento terapêutico alternativo (radioterapia x temozolomida). Estes ensaios estão todos em andamento e objetivam a verificação de evidências da eficácia do uso da temozolomida no tratamento dos Gliomas de Baixo Grau.

Tabela 4 - Resumo dos estudos de fase III

| Estudo | Título | Atualização | Tipo | Desenho | Objetivo | Comparação | Desfecho | Elegibilidade |
|--------|---|-------------------|------------------|---|--|---|---|--|
| 1 | Radioterapia ou Temozolomida no Tratamento de Pacientes com Glioma (Radiation Therapy or Temozolomide in Treating Patients With Gliomas) | Fevereiro de 2012 | Intervencionista | Alocação: Randomizado Mascaramento: Aberto Propósito primário: Tratamento | Analisar a atuação da radioterapia em comparação com o uso da temozolomida no tratamento de pacientes com gliomas | Grupo controle: Radioterapia Grupo experimental: Temozolomida | Comparar a sobrevida livre de progressão de pacientes com Baixo Grau tratados com temozolomida vs radioterapia. | Pacientes com 18 anos ou mais; Ambos os sexos; Confirmação histológica de Glioma de Baixo Grau incluindo qualquer um dos seguintes tipos: Astrocitoma (Gemistocítico, Fibrilar, ou Protoplasmática) Oligoastrocitoma, Oligodendroglioma, OMS Glioma Grau II; Localização do tumor supratentorial |
| 2 | Eficácia de Quimioterapia Adjuvante com Temozolomida Pós-radioterapia no Glioma de Baixo Grau (Efficacy of Post-radiation Adjuvant Temozolomide Chemotherapy in Residue Low-grade Glioma) | Julho de 2012 | Intervencionista | Alocação: Randomizado Desfecho: Eficácia Modelo de Intervenção: Atribuição Paralela Mascaramento: Aberto Propósito Primário: Tratamento | Testar a hipótese de que a radioterapia com subsequente quimioterapia com temozolomida é superior para melhorar a Sobrevida Livre de Progressão de pacientes com LGG residual, sem afetar significativamente a qualidade de vida comparada à radioterapia isolada. | Grupo Controle: Radioterapia Experimental: Radioterapia + Temozolomida | Sobrevida livre de progressão e qualidade de vida | Pacientes entre 18 a 60 anos; ambos os sexos; com Glioma de Baixo Grau |

| Estudo | Título | Atualização | Tipo | Desenho | Objetivo | Comparação | Desfecho | Elegibilidade |
|--------|--|---------------|------------------|--|--|--|--|--|
| 3 | Radioterapia - Com ou Sem Temozolomida no Tratamento de Pacientes com Glioma de Baixo Grau (Radiation Therapy With or Without Temozolomide in Treating Patients With Low-Grade Glioma) | Julho de 2012 | Intervencionista | Alocação: Randomizado; Mascaramento: aberto; Propósito primário: Tratamento. | Neste estudo randômico fase III estuda a radioterapia para verificar a sua atuação com ou sem o uso da temozolomida. | Grupo Controle: Radioterapia Experimental: Radioterapia+ Temozolomida | Sobrevida livre de progressão | Pacientes entre 18 a 60 anos; ambos os sexos; confirmada histologicamente Glioma de Baixo Grau incluindo qualquer um dos seguintes tipos: Grau II astrocitoma; Grau II; oligodendroglioma; Grau II oligoastrocitoma (oligoastrocitoma misto) |
| 4 | Estratégia de tratamento de Glioma de Baixo Grau (Treatment Strategy for Low-Grade Gliomas) | Maio de 2009 | Intervencionista | Alocação: Randomizado Desfecho: Eficácia Mascaramento: Aberto Propósito Primário: Tratamento. | Comparar a eficácia da radioterapia em GBG com ressecção total que foram submetidos ou não a radiação precoce a ressecção. Comparar a eficácia da radioterapia com a quimioterapia com temozolomida precoce em GBG residuais não submetidos a ressecção total | Dois braços distintos de comparação: Experimental: GBG com ressecção total tratados com radiação precoce Nenhuma intervenção: GBG com ressecção total tratados sem radiação. Experimental: GBG residuais (a ressecção não foi total) tratados com radiação precoce Experimental: GBG residuais (a ressecção não foi total) tratados com temozolomida precoce. | Sobrevida Livre de Progressão por cinco anos | Pacientes entre 18 a 60 anos; Ambos os sexos; Diagnostico histologicamente confirmado para Glioma de Baixo Grau (Astrocitomas, Oligodendrogliomas, Oligoastrocytoma) |

7.3 Recomendações das Agências de ATC

O Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (*The National Institute for Clinical Excellence – NICE, 2001*) *não recomenda* o uso da temozolomida para Glioma de Baixo Grau, o recomendando apenas para os gliomas considerados de alto grau.

Outras agências como a CADTH/Health Technology Inquiry Service (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) e CÉPO (*Comité de l'Évolution des Pratiques en Oncologie*) não dispõem sobre o tratamento de GBG com temozolomida. As evidências disponíveis são sempre sobre o uso da temozolomida e em Glioblastoma Multiforme (Glioma Grau IV). Ademais, não foram encontradas na REBRATS recomendação sobre o uso da temozolomida para GBG.

A portaria de Ministério da Saúde Nº 599, de 26 de junho de 2012 recomenda como plano terapêutico para os GBG (Grau I e II): a cirurgia apenas, se completamente ressecável; cirurgia seguida por radioterapia se houver confirmação ou suspeita de tumor residual.

8. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Os Astrocitomas de Baixo Grau fazem parte dos Gliomas de Baixo Grau de acordo com a mais nova classificação da OMS para os tumores cerebrais. Os Astrocitomas de Baixo Grau são os tipos de tumores de maior ocorrência dentre esses Gliomas. Até a presente data não existem evidências disponíveis que suportem o uso da temozolomida em Gliomas de Baixo Grau (Grau I e II) entres os quais estão incluídos os Astrocitomas (Grau I e II).

Os poucos estudos disponíveis são de fase II (nos quais o medicamento, no caso a temozolomida, é administrado a um grupo de pessoas que têm a doença, para determinar sua eficácia e, adicionalmente, para avaliar sua segurança) com baixo número de pacientes, heterogêneos e inconclusivos. Estes estudos não comparam o uso da temozolomida com o não uso ou com outro tipo de tratamento. Alguns estudos de fase III (nos quais a temozolamida é comparada com outros tratamentos e submetida a testes adicionais para determinar sua segurança e eficácia, seus efeitos colaterais são monitorados e um maior número de pessoas com o tumor é avaliado) estão em andamento e poderão num futuro próximo elucidar melhor o seu uso em Astrocitomas de Baixo Grau, seja como tratamento isolado ou adjuvante. A falta de evidência repousa no fato de não existirem estudos confiáveis e conclusivos.

A temozolomida tem seu uso recomendado por algumas Agências Internacionais para o Gliomas de Alto Grau, em particular o Glioblastomas Multiforme (Astrocitoma de Alto Grau). Isso se deve ao seu perfil de relativa baixa toxicidade, sua viabilidade no uso oral, e suas características de boa penetração na barreira hematoencefálica.

Contudo, até a presente data, não existem evidências que recomendem o uso da temozolomida para o tratamento de Gliomas de Baixo Grau, entre eles os Astrocitomas de Baixo Grau, como terapia isolada ou adjuvante.

REFERÊNCIAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção especializada Coordenação-geral da média e alta complexidade. Disponível em:<
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/notacgmac_temozolomida.pdf>
2. GONZALES, J. GILBERT, R. M. Tratamentos de astrocitomas. **Current Opinion in Neurology**. 2005
3. INCA INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER -INCA. Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil 2012. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>>
4. BOTERO, G.A.R. Gliomas no adulto: diagnóstico e terapêutica. **Acta Neurol Colomb** Vol.25 Nº 1. 2009
5. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Disponível: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929165/>>
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS n. 599, de 26 de junho de 2012, DOU 28 de junho de 2012. Página 208-210. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portariasas_599.pdf>
7. LASHKARI et al. Usando diferentes esquemas de temozolomida no tratamento de glioma de baixo grau: Revisão sistemática sobre eficácia e segurança. **J. Neuro Oncology** 2011. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/j493v310n8pg87t5/?MUD=MP>>
8. RUIZ, J. Lesser, G.J. Gliomas de baixo grau. **Current Opinion in Neurology** 2009. Disponível em:
9. MALHEIROS et al. Astrocitomas Difusos de Baixo Grau de Malignidade. **Revista neurociência** 1998. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/1998/RN%2006%2002/Pages%20from%20RN%2006%2002-4.pdf>>.
10. NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE AND HEALTH (Reino Unido). Guia de uso da temozolomida para tratamento de glioma maligno. Disponível em : <<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11421/32164/32164.pdf>>
11. NAJMAN, H.; GADELHA, M.I.P. Temozolomida. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2002. Disponível em:< http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v03/pdf/revisao5.pdf >
12. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>
13. _____. Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento temodal®. Disponível em <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26245-2-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26245-2-0].PDF)>
14. _____. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços de Medicamentos – Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bs> (Atualizada em 19/06/2012).

15. MICROMEDEX® Healthcare Series [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. Temozolomide Disponível em: <<https://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>>
16. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Disponível em <www.fda.gov>
17. GUYATT, G. H. et al. GRADE: going from evidence to recommendations. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7652, p. 1049-1051, May 10 2008a. ISSN 0959-8146. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000256103300027 >.
18. TILLEUL P. *et al.* Guide de prescription et de bom usage Du témozolomide dans lês tumeurs cérébrales. John Libbey Eurotext. Vol 96 Nº 5 mai 2009.
19. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS n. 599, de 26 de junho de 2012, DOU 28 de junho de 2012. Página 208-210. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portariasas_599.pdf
20. LILACS [base de dados na Internet]. Disponível em:< <http://lilacs.bvsalud.org>>
21. PUBMED [base de dados na Internet]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
22. Clinical Trials.Gov. Disponível em: <<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=temozolomide>>
23. INCA INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER-INCA. Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho 2012. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/diretrizes_cancer_ocupa.pdf>
24. AGÊNCIA REGULATÓRIA DE MEDICAMENTOS DA EUROPA– European Medicines Agency (EMA). Disponível em <<http://www.ema.europa.eu/>>.
25. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Sistema de informação. Disponível em: <<http://189.28.128.101/rebrats/visao/sociedade/detEstudo.cfm?codigo=331&evento=6&v=tr ue>>
26. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) Guide d'utilisation du témozolomide (Temodal®) pour le traitement des gliomes malins nouvellement diagnostiques. Disponível em: <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/download.php%3Ff=8d82137abe3e590c35edf1ae23fa1f40>

ADENDO 1 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

| Domínio | Descrição | Pontuação |
|-------------------------------------|--|---|
| Qualidade da evidência | | |
| Limitações dos estudos | <ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada: geração inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. | Se houver limitações, o estudo perde 1 |
| Consistência dos resultados | <ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. | Se os resultados forem consistentes, somar 1 |
| Evidência direta/indireta | <ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. | Se a evidência for direta, somar 1 |
| Precisão | <p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). | Se os resultados forem precisos, somar 1 |
| Viés de publicação | <p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. | Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1 |
| Força da recomendação | | |
| Balço entre benefícios e malefícios | Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida. | |
| Qualidade da evidência | Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. | |
| Valores e preferências | Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita. | |
| Custos | Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. | |

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

| Qualidade da evidência | | | Força da recomendação | | |
|------------------------|------|---|-----------------------------|----|---|
| Alta qualidade | ++++ | A | Forte a favor da tecnologia | ↑↑ | 1 |
| Moderada qualidade | +++ | B | Forte contra a tecnologia | ↓↓ | 1 |
| Baixa qualidade | ++ | C | Fraca a favor da tecnologia | ↑? | 2 |
| Muito baixa qualidade | + | D | Fraca contra a tecnologia | ↓? | 2 |

CCATES

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

Av. Presidente Antônio Carlos 6627
tel +55 31 34096394
Faculdade de Farmácia UFMG
Dep. de Farmácia Social
Campus Pampulha 31270 901
Belo Horizonte MG Brasil

www.ccates.org.br



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

