Nota Técnica 353762

Data de conclusão: 26/05/2025 17:19:13

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Tramandaí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 353762

CID: C71.6 - Neoplasia maligna do cerebelo

Diagnóstico: neoplasia maligna do cerebelo.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: tiotepa.

O produto está inserido no SUS? Não sabe

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: tiotepa.

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento com outros regimes de quimioterapia.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: tiotepa.

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: tiotepa.

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Tiotepa é um agente alquilante sintetizado na década de 1950 que tem como principal ação biológica a sua capacidade de danificar o DNA das células do câncer. Ele se liga ao DNA e forma ligações cruzadas entre as fitas, impedindo a replicação e transcrição corretas do material genético. Isso leva a erros na síntese de proteínas e, consequentemente, à morte celular (6).
O uso de tiotepa em um combinação com busulfan em esquema de quimioterapia de alta dose com resgate com transplante autólogo de células hematopoiéticas foi avaliado em estudo que testou esse esquema em 27 crianças que haviam realizado ressecção completa de meduloblastoma e que apresentaram recorrência local durante ou após tratamento com quimioterapia adjuvante e em 12 crianças com recorrência local em sítio cirúrgico (7). A taxa de sobrevida global em 5 anos dos 39 pacientes foi de 68,8% [Intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 53 a 81,2%]. Duas mortes (5%) por toxicidade e infecção ocorreram no estudo e a incidência de doença hepática veno-oclusiva e aplasia de medula ocorreram em 33% dos pacientes.
Outro estudo avaliou o tratamento com altas doses de carboplatina, tiotepa e etoposídeo seguido de transplante autólogo de células hematopoiéticas em 25 pacientes com recorrência de meduloblastoma previamente tratados com cirurgia e radioterapia (8). Três (12%) pacientes morreram de toxicidade relacionada ao tratamento dentro de 30 dias do transplante. Houve recorrência de doença com uma mediana de 8,5 meses em 16 pacientes (variação de 2,3 a 58,5 meses). A mediana de sobrevida global foi de 2,8 meses (IC95% de 11,9 a 51,1 meses).
Cabe ressaltar que as evidências aqui descritas possuem qualidade metodológica frágil para a avaliação da eficácia do tratamento proposto. Os estudos não são ensaios clínicos randomizados comparativos e avaliaram o tratamento com tiotepa em uma quantidade muito pequena de indivíduos.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Tiotepa	15 mg/frasco	55 frascos	R$ 628,77	R$ 34.582,35

O tiotepa ainda não é comercializado no Brasil, mesmo já tendo registro junto à Anvisa. Dessa

forma, seu preço não pode ser estimado por não constar na tabela CMED. A tabela de custo acima foi construída com base no orçamento anexado ao processo (Evento 7 - ORÇAM2).
Não existem avaliações econômicas nacionais ou internacionais para o uso de tiotepa em esquema de quimioterapia de alta dose seguido de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas para o tratamento de meduloblastoma metastático.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado visto que não existem ensaios clínicos comparativos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: tiotepa.

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem ensaios clínicos avaliando tiotepa em combinação com outras quimioterapias em altas doses seguidos de resgate com transplante autólogo de células hematopoiéticas para o tratamento do meduloblastoma metastático ou recorrente. Os estudos que utilizaram este medicamento como parte deste esquema apresentaram taxas significativas de toxicidade, incluindo morte.
Além disso, esta é um medicamento que não possui avaliações econômicas nacionais ou internacionais no cenário clínico pleiteado.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:
1. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, Rorke LB. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. Surveillance Epidemiology and End Results. Med Pediatr Oncol. setembro de 2002;39(3):190–4.
2. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neurectodermal tumours in adults and children. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. novembro de 2012;19(11):1541–4.
3. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. Lancet Oncol. junho de 2018;19(6):785–98.
4. Wolpert S, Barnes P. MRI in Pediatric Neuroradiology. Em Mosby; 1992.
5. Kadota RP, Mahoney DH, Doyle J, Duerst R, Friedman H, Holmes E, et al. Dose intensive melphalan and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma. Pediatr Blood Cancer. novembro de 2008;51(5):675–8.
6. Perry M. Chemotherapeutic agents: Thiotepa. Em: The Chemotherapy Source Book. 5th ed. Philadelphia, PA; 2012.
7. Ridola V, Grill J, Doz F, Gentet JC, Frappaz D, Raquin MA, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. Cancer. 1o de

julho de 2007;110(1):156–63.
8. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JH, Goldman S, Shi W, Finlay JL. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. Neuro-Oncol. março de 2010;12(3):297–303.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO9) descrevendo ser portadora de meduloblastoma (CID10: C71.6) com diagnóstico realizado em fevereiro de 2024. Sua doença possui disseminação para neuroeixo sendo classificada como de alto risco. Iniciou tratamento quimioterápico em março de 2024, porém apresentou progressão de doença durante a fase de indução. Dessa forma, tem indicação de tratamento com quimioterapia de indução em altas doses com resgate com transplante autólogo de células tronco hematopoéticas. Nessa situação, pleiteia tratamento com tiotepa a ser utilizado em combinação com carboplatina e etoposide.
O meduloblastoma é a neoplasia maligna do cérebro mais comum na infância, representando 10% de todos os tumores primários do sistema nervoso central em pacientes menores de 19 anos (1,2). Seu pico de incidência ocorre entre 5 e 9 anos de idade, sendo uma doença rara depois da quarta década de vida. Localiza-se predominantemente na fossa posterior, na maioria das vezes no cerebelo. Em aproximadamente 5% dos casos está associado a síndromes de predisposição ao câncer tais como polipose adenomatosa familiar, Li-Fraumeni entre outras (3).
A doença frequentemente se manifesta como uma síndrome de hipertensão intracraniana, evoluindo ao longo de semanas a meses, apresentando sintomas como cefaleia, náuseas, vômitos e alterações do sensório. Dependendo de sua localização, pode causar ataxia, incoordenação e diplopia. O diagnóstico presuntivo é realizado através de exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), que revelam uma lesão mediana ou paramediana na fossa posterior, podendo em um terço dos casos apresentar sinais de disseminação pelo espaço subaracnóide. A punção lombar pode revelar líquor com citologia positiva para células neoplásicas. A lesão geralmente comprime o quarto ventrículo e a RM com contraste pode mostrar impregnação heterogênea com áreas de necrose ou hemorragia (4). A avaliação inicial deve incluir exames de imagem de todo o neuroeixo e punção lombar para estadiamento e avaliação da disseminação da doença. Não é indicada a realização de TCs de tórax, abdome ou pelve, pois a doença raramente metastatiza para esses órgãos.
A confirmação diagnóstica se dá por meio da ressecção cirúrgica da lesão, não sendo indicado biópsia inicialmente. A ressecção cirúrgica completa é diagnóstica e terapêutica, aliviando imediatamente sintomas de hipertensão intracraniana. Após o tratamento cirúrgico geralmente é realizado tratamento adjuvante com radioterapia para controle de doença residual na fossa posterior, controle de possível disseminação para o neuroeixo e para prevenir recorrência. Esse tratamento, porém, é evitado em pacientes muito jovens, já que pode prejudicar o desenvolvimento neuropsicomotor. Nesses casos quimioterapia adjuvante pode ser indicada com intenção de atrasar a radioterapia. Para doenças classificadas como de risco médio a alto para recorrência, a quimioterapia adjuvante pode ser utilizada após a radioterapia.
A despeito do tratamento multimodal instituído, 20% a 30% dos pacientes podem apresentar recorrência de doença, na maioria das vezes após três anos de seu tratamento inicial e seu

prognóstico é reservado (5). Quando possível, uma nova exposição à radioterapia pode ser tentada. O tratamento com diversos esquemas de quimioterapia de altas doses seguido de transplante autólogo de células tronco já foi utilizado para essas situações.