

Nota Técnica 99702

Data de conclusão: 10/10/2022 09:51:54

Paciente

Idade: 4 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 99702

CID: C71.0 - Neoplasia maligna do cérebro, exceto lobos e ventrículos

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cérebro, exceto lobos e ventrículos

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Tiotepa

Via de administração: IV

Posologia: Tiotepa 10mg/ml infundir 120,5mg por 3 dias (dose total = 361,5mg).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Tiotepa

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não possui

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Tiotepa

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Tiotepa

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Tiotepa

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Thiotepa é um agente alquilante sintetizado na década de 1950 que tem como principal ação biológica a promoção de ligações cruzadas entre fitas de DNA, inibindo a reprodução celular através da inibição da síntese de RNA e proteínas (6).

O uso de tiotepa em uma 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 (IC) de 95% 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 (IC de 95% de 11,9 a 51,1 meses)

O thiotepa não é comercializado no Brasil, não tendo registro junto à Anvisa. Seu preço não pode ser estimado por não constar na tabela CMED. A tabela de custo acima foi construída com base no orçamento de menor valor apresentado no processo (Evento 1 - OUT5).

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: possível ganho em sobrevida global, porém sem estudos 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 essa medicação como parte deste esquema apresentaram taxas significativas de toxicidade, que incluía morte.

Além disso, esta é uma medicação que não possui avaliações econômicas nacionais ou internacionais, assim como não possui registro para seu uso.

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.* 2002;39(3):190.
2. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci.* 2012 Nov;19(11):1541-4. Epub 2012 Sep 13.
3. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):785. Epub 2018 May 9.
4. Wolpert SM, Barnes PD. *MRI in Pediatric Neuroradiology*, Mosby, St. Louis 1992.
5. Kadota RP, Mahoney DH, Doyle J, Duerst R, et al. Dose intensive melphalan and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(5):675.
6. Perry MC. *Chemotherapeutic agents: Thiotepa. The Chemotherapy Source Book.* 5th ed. Philadelphia, PA: 2012.
7. [Ridola V](#), [Grill J](#), [Doz F](#), 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.* 2007 Jul 1;110(1):156-63.
8. [Ira J Dunkel 1](#), [Sharon L Gardner](#), [James H Garvin Jr](#), et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2010 Mar;12(3):297-303.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED7) descrevendo ser portadora de medulloblastoma em estágio IV por disseminação para neuroeixo. Pleiteia nessa situação o tratamento com tiotepa como quimioterapia de indução a ser seguido de transplante autólogo de medula óssea.

O medulloblastoma 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).

Essa doença geralmente se manifesta como uma síndrome de hipertensão intracraniana com evolução de semanas a meses. Os sintomas mais comuns são: cefaléia, náuseas, vômitos e alterações do sensorio. Dependendo de sua localização pode haver ataxia, incoordenação e até mesmo diplopia.

O diagnóstico presuntivo é realizado com exames de imagem. Tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM) demonstram lesão mediana ou paramediana na fossa posterior e, em um terço dos casos, pode haver sinais de disseminação de doença através do espaço subaracnóide. Nessas situações avaliação com punção lombar pode demonstrar líquido com citologia positiva para células neoplásicas. A lesão geralmente comprime o quarto ventrículo (4). A RM com contraste pode mostrar lesão com impregnação heterogênea pelo contraste com áreas de necrose ou hemorragia.

A avaliação inicial da doença deve contemplar exames de imagem de todo o neuroeixo, assim como punção lombar para estadiamento e avaliação de disseminação de doença para outros locais do neuroeixo. Não está indicado a realização de TCs de tórax, abdome ou pelve, já que essa doença raramente apresenta metástases para esses órgãos.

A confirmação diagnóstica surge através 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, 20-30% dos pacientes podem apresentar recorrência de doença, na maioria das vezes após 3 anos de seu tratamento inicial (5) e seu prognóstico é reservado. 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 nessa situação.