

## NOTA TÉCNICA 4519

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara da Infância e da Juventude

**COMARCA:** Contagem

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**IDADE:** 12 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** THIOTEPA e REVOLADE

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** leucemia mieloide recidivada

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Comprovação de Eficácia do Tratamento.

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRM 42387

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0004519

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Elaboração de Parecer Técnico

### III – CONSIDERAÇÕES E RESPOSTAS:

#### Relatório médico

Em resposta a sua solicitação de autorização para o cliente em referência acima, informamos que, conforme posição da UNIMED-BH foram negados os procedimentos abaixo com justificativa que se segue:

Procedimento(s) Cód. AMB	Cód. Nacional	Descrição
		AUTORIZAÇÃO COMPLEMENTAR DE ORTESE PROTESE MATERIAL OU MEDICAMENTO ESPECIAL

Justificativa:

Item não autorizado O **MEDICAMENTO THIOTEPA** NÃO TEM REGISTRO NO BRASIL, NA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA e ANVISA, SEM COBERTURA CONTRATUAL CONTRATUAL (ART.20§ 1º RN 465/2021).

O **MEDICAMENTO REVOLADE** SOLICITADO NÃO TEM INDICAÇÃO EM BULA PARA A SOLICITAÇÃO INFORMADA, SEM COBERTURA CONTRATUAL (ART.20 §1º RN465/2021).

O MEDICAMENTO THIOTEPA NÃO TEM REGISTRO NO BRASIL, NA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA e ANVISA, SEM COBERTURA CONTRATUAL CONTRATUAL (ART.20§ 1º RN 465/2021).

O MEDICAMENTO REVOLADE SOLICITADO NÃO TEM INDICAÇÃO EM BULA PARA A SOLICITAÇÃO INFORMADA, SEM COBERTURA CONTRATUAL (ART.20 §1º RN465/2021).

A escolha da medicação thiotepa em substituição ao esquema tradicional que utiliza TBI e fludarabina ou bussulfano e fludarabina ou bussulfano e ciclofosfamida se deu pelo fato que o paciente já recebeu bussulfano e fludarabina tradicional no primeiro transplante evoluindo com recaída precoce. Além do mais como o mesmo tem o diagnóstico de Síndrome de Li Fraumeni o uso de radioterapia ou etoposídeo aumenta muito a chance de nova neoplasia (mutação de TP53) sendo desencorajado seu uso.

A dose que seria utilizada por esse paciente seria

- Thiotepa (D-2)
- Dose do paciente: 5 mg/Kg de 12 em 12 horas no D-2
- Total de doses: 2 doses
- Dose diária: 260 mg
- Dose total: 520 mg

A SOLICITAÇÃO DE REVOLADE 50 MG DE 8 EM 8 HORAS POR 30 DIAS SE DEU PELO FATO QUE O PACIENTE TRATA-SE DE TESTEMUNHA DE JEOVÁ COMO UMA FORMA DE MINIMIZAR A CHANCE DE TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS

Dados já coletados

## REVISÃO DE LITERATURA ( dados compilados)

### THIOTEPA

A tiotepa é um agente citotóxico alquilante utilizado no tratamento do adenocarcinoma de mama ou ovário, no controle de derrames malignos secundários a doenças neoplásicas das cavidades serosas e no tratamento do carcinoma papilífero superficial da bexiga urinária. É administrada por via intravenosa, intracavitária ou intravesical, dependendo da indicação. Seu mecanismo de ação envolve a liberação de radicais etilenoimina, que alquilam o DNA, levando à ruptura das ligações do DNA e à citotoxicidade. A tiotepa é relacionada química e farmacologicamente aos agentes mostarda nitrogenada e é fornecida como um pó liofilizado estéril para injeção. Mielosupressão grave e carcinogenicidade são os principais riscos associados ao seu uso, exigindo monitoramento cuidadoso dos parâmetros hematológicos e tratamento de suporte.

O uso do tiotepa na leucemia mieloide é principalmente como agente de quimioterapia em esquemas de condicionamento mieloablativo antes do transplante de células-tronco hematopoéticas, tanto alogênico quanto autólogo. A tiotepa é um agente alquilante com potente atividade antineoplá-

sica e imunossupressora, utilizada em combinação com outros quimioterápicos como busulfano e ciclofosfamida para intensificar o regime de condicionamento, especialmente em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) em remissão completa ou em doença avançada. *European Journal of Haematology*

Os estudos mostram que esquemas contendo tiotepa apresentam taxas de sobrevida e recidiva semelhantes aos regimes tradicionais baseados em irradiação corporal total (TBI) ou busulfano-ciclofosfamida, sem benefício claro em relação à eficácia ou toxicidade. *European Journal of Haematology*. A dose utilizada em protocolos de condicionamento varia, mas frequentemente é de 5 mg/kg por dia durante 2 dias, em associação com outros agentes. *Leukemia Research*. O perfil de toxicidade inclui mielossupressão profunda, exigindo suporte hematológico intensivo e monitorização rigorosa.

A tiotepa não é indicada como tratamento isolado da leucemia mieloide, mas sim como parte do preparo para transplante. Nos Estados Unidos, o uso do tiotepa para esse fim é aprovado pela FDA, principalmente em protocolos de transplante. **O benefício adicional do tiotepa em relação aos regimes convencionais ainda é incerto, e a escolha do esquema deve ser individualizada conforme o perfil do paciente e o protocolo institucional**

**Estudos comparativos de regimes de condicionamento com tiotepa versus irradiação corporal total (ICT) em transplante de células-tronco hematopoiéticas para leucemia aguda mostram diferenças sutis dependendo da idade do paciente, do subtipo de leucemia e da intensidade do condicionamento.**

Em adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) submetidos a condicionamento mieloablativo, os regimes baseados em ICT geralmente resultam em maior sobrevida global e menores taxas de recidiva em

comparação com regimes baseados apenas em quimioterapia, incluindo aqueles com tiotepa. Por exemplo, uma grande análise de registro multicêntrico encontrou sobrevida global em 5 anos de 67,9% para ICT versus 55,5% para quimioterapia isolada, e taxas de recidiva de 37,5% versus 53,1%, respectivamente, com mortalidade não relacionada à recidiva (MNR) semelhante.

Entretanto, em subgrupos favoráveis (RC1, idade  $\leq 40$ ), as taxas de sobrevida foram comparáveis, embora a recidiva tenha permanecido numericamente menor com a irradiação corporal total (ICT).

[ Uma revisão sistemática e meta-análise confirmou que os regimes baseados em ICT oferecem melhor sobrevida global, sobrevida livre de progressão e menor risco de recidiva, com taxas semelhantes de mortalidade não relacionada à recidiva (MNR) e doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc), mas com maior risco de DECHc aguda de grau III-IV.

Para o condicionamento de intensidade reduzida (CIR) em adultos mais velhos ( $\geq 40$  anos), os regimes baseados em tiotepa são uma alternativa válida aos regimes baseados em ICT, sem diferenças significativas na sobrevida global, recidiva, MNR ou DECHc aguda/crônica, exceto por uma maior incidência de DECHc em receptores de ICT.

**Em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA), dados randomizados mostram sobrevida global superior e menores taxas de recidiva com irradiação corporal total (ICT) mais etoposídeo em comparação com regimes de quimiocondicionamento contendo tiotepa, bussulfano ou treosulfano, apesar da maior toxicidade precoce e disfunção endócrina a longo prazo com ICT.**

Regimes baseados em quimioterapia, incluindo tiotepa, estão associados a enxerto de neutrófilos mais rápido e menor reativação do citomegalovírus (CMV), mas não melhoram a sobrevida.

Para leucemia mieloide aguda (LMA), os resultados entre regimes mieloablativos baseados em tiotepa e em ICT são semelhantes em termos de sobrevida global, recidiva e mortalidade não relacionada à recidiva (MNR), sem diferenças significativas nas taxas de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

**Em resumo, os regimes baseados em irradiação corporal total (TBI) geralmente proporcionam um controle superior da doença na leucemia linfoblástica aguda (LLA), especialmente em pacientes mais jovens e de alto risco, mas os regimes baseados em tiotepa são alternativas razoáveis em pacientes idosos ou debilitados, com perfis de sobrevida e toxicidade comparáveis. A escolha deve ser individualizada com base na idade do paciente, no risco da doença e nas comorbidades.**

### Revolade

Revolade é o nome comercial do eltrombopag, um agonista oral do receptor de trombopoietina indicado para o tratamento de pacientes adultos com púrpura trombocitopênica imune (idiopática) crônica (PTI) refratária a outros tratamentos, como corticosteroides e imunoglobulinas, incluindo aqueles que foram submetidos à esplenectomia ou para os quais a esplenectomia é contraindicada. O eltrombopag age estimulando o receptor de trombopoietina, aumentando assim a produção de plaquetas para reduzir o risco de sangramento nesses pacientes.

O papel de Revolade (eltrombopag) no tratamento da leucemia é limitado e não faz parte do tratamento antileucêmico padrão. Eltrombopag é um agonista do receptor de trombopoietina aprovado para trombocitopenia em

púrpura trombocitopênica imune, anemia aplástica e síndromes mielodisplásicas de baixo risco, mas não é aprovado pelo FDA ou por sociedades internacionais para o tratamento direto da leucemia aguda ou crônica.

Em leucemias agudas, especialmente leucemia mieloide aguda (LMA), eltrombopag foi estudado como agente de suporte para trombocitopenia induzida pela quimioterapia. Ensaios clínicos randomizados mostraram que o uso de eltrombopag durante a indução quimioterápica não melhora significativamente a recuperação plaquetária ou os desfechos clínicos, e não há evidência de benefício em sobrevida ou redução de complicações hemorrágicas. [Lancet](#). Além disso, não há indicação formal para seu uso como agente antileucêmico.

Em estudos pré-clínicos, eltrombopag demonstrou efeitos antiproliferativos em células leucêmicas, mediando redução do ferro intracelular e indução de diferenciação, além de promover apoptose por modulação de espécies reativas de oxigênio. No entanto, esses achados não se traduziram em recomendações clínicas para uso como terapia antileucêmica.

Em síndromes mielodisplásicas (MDS) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) sem excesso de blastos, eltrombopag pode ser considerado para manejo da trombocitopenia, mas não altera a evolução para leucemia aguda nem melhora a sobrevida global. [British Journal of Haematology](#). Em combinação com agentes como azacitidina, não houve benefício e pode haver risco aumentado de progressão para LMA. [Lancet](#)

Portanto, eltrombopag não é indicado como tratamento da leucemia, sendo seu uso restrito ao manejo de trombocitopenia em contextos específicos, sem impacto comprovado na remissão ou controle da doença leucêmica.

[Lancet](#)

## IV – CONCLUSÃO

- ✓ De acordo com literatura consultada observamos:
- ✓ **O benefício adicional do tiotepa em relação aos regimes convencionais ainda é incerto, e a escolha do esquema deve ser individualizada conforme o perfil do paciente e o protocolo institucional**
- ✓ Para leucemia mieloide aguda (LMA), **os resultados entre regimes mieloablativos baseados em tiotepa e em ICT são semelhantes em termos de sobrevida global, recidiva e mortalidade não relacionada à recidiva (MNR), sem diferenças significativas nas taxas de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).**
- ✓ O papel de Revolade (eltrombopag) no tratamento da leucemia é limitado e não faz parte do tratamento antileucêmico padrão
- ✓ ,Eltrombopag não é indicado como tratamento da leucemia, sendo seu uso restrito ao manejo de trombocitopenia em contextos específicos, sem impacto comprovado na remissão ou controle da doença leucêmica
- ✓ De acordo com a literatura consultada não existem evidências suficientes para recomendar a medicação solicitada para o caso em tela

## V – REFERÊNCIAS:

**Thiotepa-Based Versus Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukaemia in First Complete Remission: A Retrospective Analysis From the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.**

European Journal of Haematology. 2015. Eder S, Labopin M, Arcese W, et al.

### **The Role of Thiotepa in Autologous Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia.**

Leukemia Research. 1998. Nagler A, Finlander R, Or R, et al.

### **The Role of Thiotepa in Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Leukemia.**

Leukemia Research. 1999. Rosales F, Naparstek E, Varadi G, et al.

### **Thiotepa and Fractionated TBI Conditioning Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Hematologic Malignancies: A Phase II Single Institution Trial.**

Bone Marrow Transplantation. 2004. Devetten MP, Qazilbash MH, Beall CL, et al.

### **Thiotepa. FDA Drug Label.**



Food and Drug Administration. Updated date: 2023-05-3

### **Total-Body Irradiation-Based Versus Chemotherapy Alone as Myeloablative Conditioning Regimen Prior to Hematopoietic Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Multi-Institutional Study From the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC).**

International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2025. Belkacemi Y, Debbi K, Hanh To N, et al. **New**

### **Impact of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning Regimens in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis.**

Transplantation and Cellular Therapy. 2021. Khimani F, Dutta M, Farmand R, et al.

**Thiotepa-Based Regimens Are Valid Alternatives to Total Body Irradiation-Based Reduced-Intensity Conditioning Regimens in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.**

Transplantation and Cellular Therapy. 2023. Battipaglia G, Labopin M, Mielke S, et al

**Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study.**

**A**Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2021. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al.

**Comparison of Total Body Irradiation Non-Total Body Irradiation Containing Regimens for De Novo Acute Myeloid Leukemia in Children.**

Haematologica. 2021. Dandoy CE, Davies SM, Woo Ahn K, et al.

**Comparison of Total Body Irradiation-Based Versus Chemotherapy-Based Conditionings for Early Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children With ALL.**

Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2021. Yalcin K, Pehlivan B, Celen S, et al.

**Thiotepa-Based Versus Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukaemia in First Complete Remission: A Retrospective Analysis From the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.**

European Journal of Haematology. 2015. Eder S, Labopin M, Arcese W, et al.

**Analysis of Long-Term Mortality After Total Body Irradiation-Based and Melphalan-Based Chemotherapy Conditioning for Acute Myeloid Leukemia.**

Annals of Hematology. 2023. Gruber I, Koelbl O, Treutwein M, et al.

**Thiotepa-Based Conditioning Versus Total Body Irradiation as Myeloablative Conditioning Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Matched-Pair Analysis From the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.**

American Journal of Hematology. 2017. Eder S, Canaani J, Beohou E, et al.

**Eltrombopag Treatment During Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukaemia: A Randomised, Double-Blind, Phase 2 Study.**

 The Lancet. Haematology. 2019. Frey N, Jang JH, Szer J, et al.

**What Is the Role of Novel Thrombopoietic Agents in the Management of Acute Leukemia?.**

Best Practice & Research. Clinical Haematology. 2016. Kuter DJ.

**Eltrombopag Inhibits the Proliferation of Leukemia Cells via Reduction of Intracellular Iron and Induction of Differentiation.**

 Blood. 2012. Roth M, Will B, Simkin G, et al.

**Eltrombopag Modulates Reactive Oxygen Species and Decreases Acute Myeloid Leukemia Cell Survival.**

PloS One. 2015. Kalota A, Selak MA, Garcia-Cid LA, Carroll M.

**Eltrombopag for Myelodysplastic Syndromes or Chronic Myelomonocytic Leukaemia With No Excess Blasts and Thrombocytopenia: A French Multicentre Retrospective Real-Life Study.**

British Journal of Haematology. 2021. Comont T, Meunier M, Cherait A, et al.

**Eltrombopag for Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With Thrombocytopenia: Interim Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial (EQOL-MDS).**

**A**Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023. Oliva EN, Riva M, Niscola P, et al.

**Eltrombopag Monotherapy Can Improve Hematopoiesis in Patients With Low to Intermediate Risk-1 Myelodysplastic Syndrome.**

Haematologica. 2020. Vicente A, Patel BA, Gutierrez-Rodrigues F, et al.

**Azacitidine With or Without Eltrombopag for First-Line Treatment of Intermediate- Or High-Risk MDS With Thrombocytopenia.**

**B**Blood. 2018. Dickinson M, Cherif H, Fenaux P, et al.

**VI – DATA:** 13/01/2026

NATJUS TJMG