

Brasília, DF | Julho de 2026

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

Ampliação de uso de Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCPH) autogênico de medula óssea e de sangue periférico para os pacientes com diagnóstico de retinoblastoma com doença extraocular ou recidivada

2026 Ministério da Saúde.

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 Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

Cláudia Lima Vieira

Ana Paula Pedroso Junges

Renato Rocha Martins

César Augusto dos Santos Vieira

Isabela Alicia Fink

Alícia Dorneles Dornelles

Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Perspectiva do Paciente

Maisa Gomes da Silva Pardo - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Adriana Prates Sacramento - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Pedro Henrique Santos Moraes - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecilia Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Rafael Poloni – CGATS/ DGITS/ SCTIE/ MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/ SCTIE/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil. O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Árvore de decisão para avaliação de custo-utilidade do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado.....	43
Figura 2. Modelo de Markov para avaliação de custo-utilidade do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado.....	43
Figura 3. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística univariada com os parâmetros de maior impacto na RCUI	49
Figura 4. Plano de custo-utilidade incremental da análise de sensibilidade probabilística	49
Figura 5. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística univariada com os parâmetros de maior impacto no impacto orçamentário acumulado em cinco anos	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do TCPH.	17
Quadro 2. Apresentação dos custos do TCPH autogênico de medula óssea e de sangue periférico, segundo o SIGTAP...19	19
Quadro 3. Pergunta PICO (população, intervenção, comparador e <i>outcomes</i> [desfechos]).	20
Quadro 4. Caracterização dos estudos incluídos de TCPH de medula óssea	21
Quadro 5. Caracterização dos estudos incluídos de TCPH de sangue periférico	24
Quadro 6. Avaliação da certeza de evidência para estudos incluídos sobre TCPH autogênico de medula óssea.....	34
Quadro 7. Certeza de evidência para os estudos incluídos sobre TCPH autogênico de sangue periférico.	36
Quadro 8. Resumo das principais características do modelo de avaliação econômica	41
Quadro 9. Razão de custo-utilidade incremental do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado	48
Quadro 10. Resumo das principais características da análise de impacto orçamentário.....	50
Quadro 11. População estimada de pacientes elegíveis ao transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário principal, por demanda aferida.....	51
Quadro 12. População estimada de pacientes elegíveis ao transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário alternativo, pelo método epidemiológico	52
Quadro 13. Custo médio anual de tratamento por paciente no cenário de referência e na ampliação do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário principal	52
Quadro 14. Quantidade de pacientes e impacto orçamentário incremental em cinco anos da ampliação do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário principal, calculado por demanda aferida	54
Quadro 15. Custo anual, quantidade de pacientes em seguimento e impacto orçamentário incremental em cinco anos da ampliação do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário alternativo, pelo método epidemiológico	55
Quadro 16. Custo anual por paciente para ampliação do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado.....	56

Quadro A1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em janeiro de 2026 para TCPH autogênico de células progenitoras hematopoéticas de medula óssea	68
Quadro A2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em janeiro de 2026 para TCPH autogênico de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados de sobrevida livre de eventos e sobrevida global do estudo de Dunkel et al.(51)	30
Tabela A1. Lista dos estudos excluídos com suas devidas justificativas.	75
Tabela A2. Lista dos estudos excluídos com suas devidas justificativas.	76
Tabela A3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do <i>Joanna Briggs Institute</i> (JBI) série de casos.	78
Tabela A4. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do <i>Joanna Briggs Institute</i> (JBI) estudo de coorte.....	78
Tabela A5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de série de casos. JBI.	81

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	10
4.	INTRODUÇÃO.....	12
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos	12
4.2.	Tratamento do retinoblastoma	14
5.	TECNOLOGIA AVALIADA.....	17
5.1.	Ficha técnica da tecnologia proposta	17
5.2.	Procedimentos envolvidos	17
5.3.	Reações/complicações	18
5.4.	Preços da tecnologia	19
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	19
6.1.	Pergunta de pesquisa	19
6.2.	Estudos incluídos.....	20
6.2.1.	TCPH autogênico de medula óssea	20
6.2.2.	TCPH autogênico de sangue periférico	22
6.3.	Risco de viés dos estudos incluídos.....	26
6.4.	Síntese dos resultados.....	26
6.5.	Certeza da evidência	32
6.6.	Evidências adicionais	38
6.7.	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis	39
7.	AValiação EconôMica	40
7.1.	Métodos	41
7.2.	Resultados	48
7.3.	Limitações da Avaliação Econômica	49
8.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	50
8.1.	Métodos	51
8.2.	Resultados	53
8.3.	Limitações do Impacto orçamentário	56
9.	ACEITABILIDADE.....	57
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	57
11.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	58
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
13.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	60

14. DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIÇÃO INICIAL 60

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 61

16. REFERÊNCIAS 62

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidência clínicas 67

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos estudos 73

APÊNDICE 3 – Lista dos estudos excluídos com as justificativas 75

APÊNDICE 4 – Avaliação do risco de viés..... 78

APÊNDICE 5 – Variáveis e resultados das análises econômicas..... 82

Relatório Preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da ampliação de uso do Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCPH) autogênico de medula óssea e sangue periférico para os pacientes com diagnóstico de retinoblastoma (Rb) com doença extraocular ou recidivada no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS). Este PTC foi elaborado a partir da parceria entre NATS Nuclimed/HCPA e a Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas diretrizes metodológicas específicas para a elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e desfechos clínicos relevantes desse procedimento, em comparação ao tratamento padrão atualmente ofertado no SUS, subsidiando a tomada de decisão no âmbito da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCPH) autogênico de medula óssea e sangue periférico.

Indicação: Pacientes com diagnóstico de retinoblastoma (Rb) com doença extraocular ou recidivada, sem restrição de idade.

Demandante: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS).

Introdução: O Rb é o tumor intraocular maligno mais frequente da infância e é decorrente de alterações no gene *RB1*, acometendo predominantemente crianças menores de cinco anos. Globalmente, sua incidência é estimada entre 1 caso a cada 16.000–28.000 nascidos vivos. Embora apresente elevadas taxas de cura quando diagnosticado precocemente e tratado adequadamente, os casos com doença extraocular ou recidivada permanecem associados a pior prognóstico e maior risco de mortalidade. O prognóstico depende principalmente do estadiamento ao diagnóstico e do acesso oportuno a tratamento especializado e o tratamento do Rb extraocular baseia-se em quimioterapia sistêmica intensiva, frequentemente associada à radioterapia, com o objetivo de controlar a doença locorregional e micrometastática. Em pacientes de alto risco ou com doença metastática, pode ser empregada quimioterapia em altas doses, seguida de TCPH autogênico. O TCPH encontra-se disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para outras indicações, porém, não contemplam, até o momento, a população com Rb. Assim, a solicitação de ampliação de uso desse procedimento visa ofertar alternativas terapêuticas adicionais para pacientes com Rb com doença extraocular ou recidivada, ampliando as possibilidades de tratamento para esse grupo de maior risco.

Pergunta de pesquisa: Em pacientes com Rb extraocular ou recidivado, o TCPH autogênico de medula óssea e sangue periférico é mais eficaz e seguro do que o tratamento padrão do SUS?

Evidências clínicas: Para TCPH de medula óssea: duas evidências foram incluídas, sendo uma coorte prospectiva de braço único (n=25, subgrupo de interesse com n=19) e uma série de casos (n=4, subgrupo de interesse com n=3). Na coorte, observou-se *disease-free survival* (DFS) de 67,1% (0,09), com platô aos 26 meses, e ocorrência de 8/25 recidivas após, em mediana, 10 meses (5–26), com predomínio de acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) como primeiro sítio. Além disso, a resposta tumoral avaliável em oito pacientes mostrou duas remissões completas e seis doenças estáveis, enquanto a maioria já estava em remissão completa antes da consolidação. Na série de casos, todos os pacientes permaneceram vivos e livres de eventos no último seguimento, com *event-free survival* (EFS) entre 46 e 80 meses desde o diagnóstico metastático. Quanto à segurança, ambos os estudos apontaram toxicidade aguda relevante, sobretudo hematológica/infecciosa e gastrointestinal (mucosite/diarreia), com necessidade de suporte intensivo, porém sem óbitos por toxicidade reportados. A certeza da evidência foi julgada muito baixa para todos os desfechos. Para TCPH de sangue periférico: cinco estudos incluídos, sendo um ensaio clínico não randomizado e quatro séries de casos. O ensaio clínico não randomizado ARET0321 incluiu 57 pacientes com Rb extraocular. Após a quimioterapia de indução, os 22 pacientes que obtiveram resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) foram submetidos à quimioterapia em altas doses, seguida por TCPH autogênico de sangue periférico. A SG aos três anos foi de 88,1% (IC 95% 66,6- 96,2) nos pacientes com estágios II-III, 76,7% (IC 95% 54,6-89,1) para os estágios IVa e 12,3% (IC 95% 3,0-28,4) para os pacientes no estágio IVb. Além disso, três pacientes com Rb estágio II-III tiveram recidiva, dois pacientes no estágio IVa e 10 pacientes no estágio IVb recidivaram. Como eventos adversos graus 3 ou mais, os pacientes apresentaram com maior frequência neutropenia febril, distúrbios eletrolíticos, infecções e mucosite. A certeza da evidência foi considerada muito baixa.

Avaliação econômica: O TCPH autogênico de medula óssea ou de sangue periférico está associado a maiores custos e maior efetividade em comparação à quimioterapia convencional associada à radioterapia. O custo médio por paciente foi de R\$ 33.139,89 no grupo TCPH e de R\$ 15.780,25 no comparador, resultando em custo incremental de R\$ 17.359,64. Em relação aos desfechos em saúde, o TCPH resultou em 11,68 AVAQ, frente a 6,54 AVAQ com quimioterapia convencional, com ganho incremental de 5,14 AVAQ. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 3.374,76 por AVAQ ganho. Os parâmetros que mais influenciaram a razão de custo-utilidade incremental foram o custo do transplante, a probabilidade de recidiva após quimioterapia convencional, a taxa de desconto aplicada no modelo e a utilidade no estado de remissão após três anos, cuja variação resultou em RCUI entre R\$ 2.481,72 e R\$ 4.267,79 por AVAQ ganho. Na análise de sensibilidade probabilística, 100% das simulações localizaram-se no quadrante de maior custo e maior efetividade, com probabilidade de custo-utilidade de 100% ao limiar de R\$ 40.000,00 por AVAQ.

Análise de impacto orçamentário: No cenário principal, baseado em demanda aferida nos registros do SIA/SUS, estimou-se uma população elegível de 25 pacientes por ano. A taxa de difusão proposta foi de 50% no primeiro ano, com

crescimento linear até alcançar 90% no quinto ano. Considerando-se as mesmas premissas adotadas na análise de custo-utilidade, estimou-se impacto orçamentário incremental de R\$ 201.202,58 no primeiro ano, chegando a R\$ 384.438,12 em 2031. Com a difusão proposta, aproximadamente 89 pacientes seriam tratados com TCPH autogênico no período de cinco anos, resultando em impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 1.457.211,66. Na análise de sensibilidade univariada, o impacto acumulado variou de R\$ 1.048.367,38 e R\$ 1.866.055,95.

Recomendações internacionais: Não foram identificadas recomendações ou avaliações formais de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como NICE (Reino Unido), CDA-AMC/CADTH (Canadá), MSAC (Austrália), SBU (Suécia), HAS (França) e IQWiG/G-BA (Alemanha), referentes ao uso do TCPH, oriundo de medula óssea ou sangue periférico, no tratamento de crianças e adolescentes com Rb com doença extraocular ou recidivada.

Considerações finais: Diante das evidências, o TCPH autogênico de medula óssea e sangue periférico pode ser utilizado em uma população com prognóstico desfavorável e elevada mortalidade. A evidência disponível sugere que os TCPHs autogênicos de medula óssea e de sangue periférico podem representar uma alternativa terapêutica para crianças e adolescentes com Rb extraocular/recidivado, com possibilidade de controle da doença e sobrevida prolongada em parte dos pacientes. Porém, o benefício é incerto pela certeza muito baixa da evidência, e o procedimento envolve toxicidade aguda importante, além de risco de recidivas precoces, frequentemente no SNC. Considerando a gravidade da condição e a falta de alternativa terapêutica, esse potencial benefício deve ser ponderado frente ao perfil de toxicidade. Do ponto de vista econômico, o TCPH autogênico apresentou maior custo e maior efetividade em comparação à quimioterapia convencional associada à radioterapia, com RCU de R\$ 3.374,76 por AVAQ ganho. A análise de sensibilidade probabilística indicou 100% de probabilidade de custo-utilidade ao limiar de R\$ 40.000,00 por AVAQ. Na análise de impacto orçamentário, considerando demanda aferida de 25 pacientes elegíveis por ano e difusão progressiva de 50% a 90% entre 2027 e 2031, estimou-se impacto incremental acumulado de R\$ 1.457.211,66 em cinco anos. Quanto à aceitabilidade, implementação e viabilidade, o procedimento é potencialmente bem aceito e viável no SUS, por já ser ofertado para outras indicações em centros habilitados, desde que restrito a critérios clínicos bem definidos e realizado em serviços especializados.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 63/2026 esteve aberta no período de 09/06/2026 a 18/06/2026 para inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema. Não houve inscritos e, portanto, não houve participação de paciente nesta avaliação.

Discussão do Comitê de Produtos e Procedimentos na apreciação inicial: Na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 3 de julho de 2026, o Comitê de Produtos e Procedimentos discutiu a ampliação de uso do TCPH autogênico de medula óssea e de sangue periférico para pacientes com retinoblastoma com doença extraocular ou recidivada. Os membros destacaram a gravidade da condição clínica, o prognóstico desfavorável dos pacientes com doença extraocular, metastática ou recidivada e a necessidade de disponibilizar alternativas terapêuticas adicionais para essa população. Foi ponderado que o TCPH autogênico pode atuar como estratégia de consolidação após quimioterapia em altas doses, com potencial de prolongar a sobrevida em pacientes selecionados, especialmente aqueles com resposta completa ou parcial ao tratamento de indução e sem acometimento do sistema nervoso central. O Comitê reconheceu a toxicidade aguda relevante associada ao procedimento, mas considerou que esses riscos devem ser interpretados diante da gravidade da doença e da limitação de alternativas efetivas. Também foi ressaltado que o TCPH autogênico já está disponível no SUS para outras indicações e é realizado em centros de referência, favorecendo a viabilidade assistencial da ampliação de uso. Apesar da muito baixa certeza da evidência, decorrente de estudos não comparativos, amostras pequenas, evidência indireta e imprecisão, o Comitê considerou favorável o conjunto de elementos clínicos, assistenciais e econômicos apresentados.

Recomendação inicial da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 3 de julho de 2026, deliberaram, por unanimidade, pela recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do TCPH autogênico de medula óssea e de sangue periférico para pacientes com diagnóstico de retinoblastoma com doença extraocular ou recidivada. A recomendação fundamentou-se na gravidade da condição, no prognóstico desfavorável e na necessidade de alternativa terapêutica para uma população pediátrica rara e de alta complexidade. O Comitê ponderou que os dados disponíveis sugerem potencial benefício em termos de controle da doença e sobrevida prolongada, tendo considerado os resultados favoráveis e compatíveis com a raridade da condição e a relevância clínica do procedimento. Considerou, ainda, que a ampliação de uso pode padronizar o acesso ao TCPH autogênico no SUS, promovendo maior equidade assistencial, e que sua realização em centros de referência favorece a viabilidade operacional da ampliação. A matéria foi encaminhada para consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O Retinoblastoma (Rb) é uma doença rara e com baixa incidência, porém, é a neoplasia maligna intraocular mais comum em crianças representando até 6% de todos os tipos câncer em crianças com menos de 5 anos de idade. Possui uma taxa de incidência global de 1 a cada 17 mil-28 mil nascidos vivos, com aproximadamente 8 mil novos casos diagnosticados por ano e com maior número de casos em países em desenvolvimento comparado com países desenvolvidos. (1–3) Sendo assim, a situação populacional pode elevar a surgimento do Rb, pois a incidência é alta em condições de vida precárias, especialmente casos não hereditários, apresentando uma taxa de 90% de sobrevida em países desenvolvidos e de 44%- 57% em países de baixa renda (1,2,4,5).

A maioria dos casos são diagnosticados antes dos 5 anos de idade, mas a idade de diagnóstico depende da forma de Rb, que pode ter como apresentação duas formas clínicas distintas (2): a) bilateral ou multifocal, que é a forma hereditária da doença, correspondente a 25% de todos os casos, caracterizada pela presença de mutações germinativas do gene *RB1*, que pode ser herdado de um sobrevivente afetado (25%) ou ser resultado de uma nova mutação germinativa (75%); e b) unilateral ou unifocal (75% de todos os casos), que tem como fatores de risco ambientais a fertilização *in vitro*, inseticidas e más condições de vida, 90% dos quais não são hereditários e são considerados esporádicos. Cerca de 10% dos casos germinativos são unilaterais e unifocais. (2,6–9) Os casos bilaterais, normalmente, são diagnosticados até os 12 primeiros meses de vida da criança e em casos unilaterais, geralmente, o Rb pode ser detectado entre 24 e 30 meses de vida. Além disso, em casos de Rb no histórico familiar (um fator de risco), a doença é diagnosticada em estágios mais precoces devido aos exames de fundo de olho mais frequentes nesses pacientes. (2,3,10)

O principal sintoma clínico que o Rb apresenta é a leucocoria, que é o reflexo esbranquiçado anormal da pupila à luz, e está presente em 60% dos casos (11). Outro sinal muito presente nos pacientes é o estrabismo, condição causada pelo desequilíbrio na função dos músculos oculares, fazendo com os olhos não se alinhem adequadamente. As crianças com Rb também podem apresentar outros sinais, porém menos específicos, como diminuição da percepção visual, olho vermelho, exoftalmia, glaucoma, olho cego doloroso e até perda de visão. Também podem ser observadas rubeose da íris, hipópio, hifema, buftalmia e celulite orbitária; entretanto, esses aspectos clínicos do Rb podem variar dependendo do estágio da doença. (10–14)

No Brasil, um estudo de base populacional do Instituto Nacional do Câncer (INCA) identificou 675 casos de Rb no período de 2000 a 2018, com aproximadamente 90% dos diagnósticos ocorrendo na faixa etária de 0 a 4 anos. Para esse grupo etário, a incidência estimada é de cerca de 7 casos por 1 milhão de nascidos vivos, com variações regionais relevantes, possivelmente relacionadas a desigualdades no acesso a serviços especializados e a provável sub-registro.(15) Em um centro de referência no Ceará, observou-se média de idade ao diagnóstico entre 1,7 e 2 anos, com predomínio de apresentação intraocular e sinais iniciais frequentes, como leucocoria e estrabismo (16). De forma semelhante, um estudo de coorte conduzido em centro de referência em Porto Alegre também identificou leucocoria e estrabismo como os

principais sinais iniciais do Rb, com média de idade ao diagnóstico de 2,3 anos (17). De maneira geral, os estudos indicam ausência de predileção por sexo ou raça, com ocorrência praticamente equivalente entre meninos e meninas (15–17).

O principal método de diagnóstico é a análise clínica, por meio da avaliação fundoscópica sob anestesia, utilizando oftalmoscopia indireta, sendo esse considerado o padrão de referência. Seguido da ultrassonografia, que desempenha um papel importante para demonstrar a presença de calcificações, no registro de um deslocamento da retina e na detecção da extensão da doença, utiliza-se, também, a ressonância magnética (RM), para avaliação da extensão coroidal, do nervo óptico ou da esclera, assim como para identificar possíveis tumores intracranianos. Outras tecnologias de diagnóstico por imagem podem também ser utilizadas, como angiografia fluoresceínica, tomografia de coerência óptica (TCO) e biomicroscopia ultrassônica (BMU), para confirmar o diagnóstico e avaliar a extensão da doença, em resposta ao tratamento, avanços ou possíveis complicações. (11,18,19)

Quando o Rb não é devidamente tratado, a doença pode progredir para estágios mais avançados, levando a extensão do tumor além do globo ocular, o que aumenta o risco de metástase e óbito. Esse estágio onde o tumor ultrapassa o globo ocular pelos nervos ópticos ou metástase é denominado Rb extraocular. De acordo com a classificação do 8º edição do *American Joint Committee on Cancer*, pacientes com Rb extraocular são incluídos ao grupo cT4, estágio tumoral mais avançado, enquanto a maioria dos casos de Rb sem extensão extraocular (42%) podem ser classificados como cT3. A incidência dos casos de Rb extraocular varia principalmente por fatores populacionais, pois sua recorrência é de 31% em países de baixa renda, enquanto em países com renda alta é de apenas 1%. (1,4)

Um estudo prospectivo multicêntrico, publicado em 2025 pelo *Global Retinoblastoma Study Group*, comparou crianças com Rb com e sem extensão extraocular. No grupo com Rb extraocular, além de características tumorais mais avançadas, observou-se maior atraso no acesso ao diagnóstico e ao tratamento, sendo que a média de tempo entre o início dos sinais/sintomas e o início do tratamento foi de sete meses nos pacientes com Rb extraocular, em comparação a quatro meses naqueles sem extensão extraocular. Esse atraso refletiu-se também na idade ao diagnóstico, que foi mais elevada no grupo com extensão extraocular (aproximadamente 37 meses) do que no grupo sem extensão (cerca de 24 meses). Alguns estudos têm demonstrado que o diagnóstico em estágio avançado do Rb pode estar relacionado à falta de conscientização sobre essa doença, o que leva a um pior prognóstico e acesso a cuidados apropriados tardios. (4,20)

Para complementar a caracterização clínica e prognóstica do Rb extraocular, utiliza-se um sistema de estadiamento proposto por um grupo de trabalho internacional, *Children's Oncology Group* (COG), desenvolvido especificamente para abranger as formas extraoculares da doença. Esse sistema foi incorporado ao protocolo ARET0321, um ensaio clínico de Fase III sobre terapia multimodal intensiva para o Rb Extraocular e representa um avanço em relação às classificações historicamente utilizadas no Rb, como o sistema *Reese–Ellsworth*, que é pré-cirúrgico e restrito à doença intrarretiniana. (21) Essa classificação foi elaborada com o objetivo de contemplar todo o espectro do Rb extraocular, permitindo uma estratificação mais precisa da extensão tumoral, do risco clínico e da necessidade de intensificação terapêutica. Nesse contexto, os estágios 0 e 1 correspondem à doença intraocular e não são considerados nas abordagens terapêuticas voltadas ao Rb extraocular, cujo foco recai sobre os estágios 2, 3 e 4.

De acordo com esse sistema de estadiamento, a doença é classificada da seguinte forma:

- Estágios 0 e 1 – Rb intraocular: caracterizam-se por doença confinada ao globo ocular, sem evidência de extensão extraocular. Esses estágios não são contemplados nas estratégias terapêuticas direcionadas ao Rb extraocular.
- Estágio 2 – Doença extraocular microscópica residual: inclui pacientes submetidos à enucleação que apresentam evidência histopatológica de doença residual microscópica, como envolvimento do nervo óptico até a linha de transecção cirúrgica ou invasão transescleral microscópica. Esse estágio está associado a maior risco de progressão sistêmica quando comparado à doença restrita ao globo ocular.
- Estágio 3 – Extensão regional evidente: compreende casos com extensão tumoral clinicamente evidente para estruturas regionais, incluindo o acometimento da órbita e/ou dos gânglios linfáticos regionais. Nessa fase, a doença apresenta comportamento localmente agressivo, frequentemente exigindo abordagens terapêuticas multimodais.
- Estágio 4 – Doença metastática disseminada: caracteriza-se pela presença de metástases à distância e é subdividido em duas categorias (4a e 4b).
 - Estágio 4a – Doença metastática disseminada sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC): inclui pacientes com disseminação hematogênica para órgãos distantes, como ossos, medula óssea ou fígado, sem evidência de acometimento do SNC.
 - Estágio 4b – Doença metastática disseminada com envolvimento SNC: define os casos com comprometimento do SNC, condição associada a prognóstico extremamente desfavorável e que justifica a adoção de estratégias terapêuticas altamente agressivas.

Essa classificação permite a estratificação dos pacientes com Rb extraocular de acordo com a extensão da doença e o risco clínico, fornecendo uma base sólida para a escolha das modalidades terapêuticas, incluindo quimioterapia intensiva, radioterapia e TCPH nos estágios mais avançados.

4.2. Tratamento do retinoblastoma

O tratamento do Rb é definido principalmente pela extensão da doença e pelo risco de disseminação sistêmica. Os objetivos dos tratamentos são aumentar a sobrevida, preservação do globo ocular e da função visual. Quando não é devidamente tratado, Rb pode levar ao óbito em 12 a 24 meses. Entretanto, se adequadamente tratado, a sobrevida é superior a 90%. O tratamento requer cuidados que objetivam a preservação do globo ocular, o máximo potencial visual e a qualidade de vida do paciente. (18,22–24)

O procedimento de enucleação (com secção do nervo óptico de 10-15mm) é a opção cirúrgica que apresenta taxas de cura em torno de 85% a 90% das crianças com Rb não hereditário (unilateral) e sem a extensão extraocular, apesar de não preservar o nervo óptico (18,24,25). Entre tratamentos mais conservadores do globo ocular para o Rb

incluem-se quimioterapia intravenosa, termoterapia transpupilar (TTT), fotocoagulação a laser (FL), crioterapia (CT), braquiterapia com placa (rutênio), quimioterapia local administrada por via subconjuntival (carboplatina), sutenoniana (carboplatina), intravítrea (melfalano e topotecano) ou intra-arterial (melfalano isolado ou combinado com topotecano), e da radioterapia externa, sendo essa opção recomendada em casos de Rb recorrente ou com Rb extraocular (1,18).

No âmbito do SUS, o cuidado ao Rb envolve tecnologias diagnósticas para confirmação e estadiamento, incluindo exame oftalmológico com fundoscopia, ultrassonografia ocular e RM. Com relação ao tratamento, estão disponíveis procedimentos cirúrgicos e terapias locais previstos na Tabela SUS, como enucleação do globo ocular, crioterapia de tumores intraoculares, TTT e FL. Além disso, são utilizadas modalidades oncológicas como quimioterapia sistêmica e radioterapia externa, bem como quimioterapia intra-arterial e modalidades locais/intraoculares em serviços especializados. (26–29)

A CT consiste no congelamento do Rb através de uma criocabeça (com temperatura de -90° a -80°C), que resulta na formação de cristais de gelo e desnaturação de proteínas nas células tumorais, levando-as a ruptura e necrose. Na FL são usados lasers verdes (com comprimento de onda de 532nm ou 536nm), lasers infravermelhos (comprimento de onda de 810nm) e lasers infravermelhos distantes (comprimento de onda 1064nm) para destruir os vasos sanguíneos do tumor. E a TTT é o método de indução de citotoxicidade tumoral, por meio do aquecimento de tumores a 45° a 60°C , essa temperatura ajuda a prevenir a coagulação vascular retiniana e a necrose. (1,18)

Contudo, dentro das alternativas mais conservadoras da preservação do globo ocular, a quimioterapia continua sendo a principal alternativa de tratamento. Sendo a quimioterapia intravenosa (sistêmica) indicada principalmente para pacientes de casos mais avançados, como com Rb hereditário (bilateral), extraocular, Rb intraocular com características histológicas de alto risco após a enucleação ou em casos de doença intraocular em conjunto com terapias focais agressivas para preservação ocular. (18,24,30)

A quimioterapia intra-arterial é recomendada para casos de Rb não hereditário (unilateral) e usada como parte do método de conservação do globo ocular. Quando combinada com a quimioterapia intravenosa, é uma alternativa à enucleação. Ela também é indicada como uma terapia secundária em casos de tumores recorrentes ou por falha da quimioterapia intravenosa(18,24,31). A quimioterapia periocular é indicada como terapia auxiliar e é utilizada para aumentar a concentração local do medicamento no olho em casos avançados. Ela normalmente é uma injeção de carboplatina no espaço periocular (subconjuntival ou subtenoniano), sendo frequentemente um complemento à terapia sistêmica. (24,32,33) Já a quimioterapia intravítrea envolve a injeção direta de agentes quimioterápicos no vítreo do olho e é reservada para o tratamento de sementes vítreas recorrentes que não foram controladas pelas terapias anteriores (24,34).

Quanto aos medicamentos administrados nessas quimioterapias, principalmente compostos de platina (carboplatina), etoposídeo, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e ifosfomida estão incluídos, sendo a combinação de vincristina, carboplatina e etoposídeo a mais frequente escolha para o tratamento. A carboplatina é a principal droga administrada via intravenosa, devido aos altos níveis atingidos no líquido cefalorraquidiano e no humor vítreo. (18,23,24)

Não há um tratamento específico para os casos do Rb extraocular, mas sugere-se o uso combinado de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Há duas possibilidades para radioterapia: a radioterapia externa ou o curativo escleral. Na radioterapia externa o tratamento preserva o globo ocular e a visão, mas pode causar problemas graves, como tumores secundários e complicações induzidas pela radiação, tais como ressecamento ocular, irritação, madarose, catarata, necrose escleral, retinopatia ou papilopatia por radiação, neuropatia óptica e estrabismo. Já a radioterapia como curativo escleral é como um tipo de braquiterapia com menor impacto aos tecidos em volta do tumor, mas que apresenta complicações como doença ocular relacionada à radiação, glaucoma secundário e retinopatia proliferativa. (35,36)

Além dessas possibilidades, em alguns casos do Rb extraocular, a enucleação orbitária, que é um tratamento cirúrgico, faz-se necessária nos casos em que o tumor penetre o globo ocular e cresça na órbita, levando ao alargamento do canal do nervo óptico. Esse procedimento deve ser combinado com a radioterapia pós-operatória, mas na maioria dos casos o prognóstico não é bom. (36) O Rb avançado pode levar à metástase em 24% das crianças se não tratado com a quimioterapia intravenosa, quando comparado com 4% dos que recebem esse tratamento. Quando as metástases são distantes por via hematogênica, a quimioterapia em altas doses e o TCPH autogênico são as alternativas mais indicadas. (18,24)

O tratamento por meio de altas doses de quimioterapia é um método agressivo, reservado para casos extraoculares, em que o tumor se espalhou para fora da órbita, ou em casos de recidiva tumoral, sendo as principais abordagens adotadas o protocolo com Carboplatina, Etoposídeo e Vincristina (CEV) e Carboplatina e Etoposídeo (CE), e em situações de lenta remissão, com alternância sequencial dos protocolos com Carboplatina, Teniposídeo e Vincristina (CTV), Ciclofosfamida e Vincristina (CV), Ciclofosfamida, Vincristina e Doxorrubicina (CVD) e Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona (CVP). Geralmente, o período total de tratamento varia entre 48 a 52 semanas. Aliado a altas doses de quimioterápicos, há o TCPH autogênico como tratamento indicado para pacientes com metástase distantes, extraocular, como em casos de metástases nos ossos, medula óssea, fígado ou SNC. (36,37)

De acordo com o protocolo do estudo ARET0321 (21), o tratamento deve ser direcionado de acordo com a classificação de risco. Assim, os pacientes com doença locorregional extraocular devem receber o seguinte:

- Quimioterapia sistêmica intensiva de indução (esquemas combinados à base de platina, etoposídeo, vincristina e ciclofosfamida, em quatro ciclos);
- Radioterapia orbital indicada em casos selecionados.

Para os pacientes com doença metastática sem acometimento do SNC (metástases ósseas, de medula óssea ou linfonodais), o tratamento deve ser o abaixo:

- Quimioterapia sistêmica intensiva de indução (esquemas combinados à base de platina, etoposídeo, vincristina e ciclofosfamida, em quatro ciclos);
- Para aqueles pacientes com resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP), consolidação com quimioterapia em altas doses (os agentes mais utilizados são carboplatina, tiotepa, etoposídeo, melfalano e ciclofosfamida), seguida de TCPH autogênico de sangue periférico, visando erradicação da doença micrometastática;

- Radioterapia utilizada de forma individualizada.

E por último, os pacientes com doença metastática com envolvimento do SNC ou Rb trilateral devem receber o seguinte:

- Quimioterapia sistêmica intensiva de indução (esquemas combinados à base de platina, etoposídeo, vincristina e ciclofosfamida, em quatro ciclos);
- Para aqueles pacientes com RC ou RP, consolidação com quimioterapia em altas doses (os agentes mais utilizados são carboplatina, tiotepa e etoposídeo, melfalano e ciclofosfamida), seguida de TCPH autogênico de sangue periférico, visando erradicação da doença micrometastática;
- Radioterapia craniana e/ou neuroeixo frequentemente indicada.

5. TECNOLOGIA AVALIADA

5.1. Ficha técnica da tecnologia proposta

O TCPH autogênico é um procedimento que intensifica o tratamento em oncologia, principalmente em casos de tumores de alto risco como o Rb avançado, no qual há utilização de células progenitoras hematopoéticas do próprio paciente, oriundas da medula óssea ou sangue periférico, após a administração das altas doses de quimioterápicos. (37–41) Essas doses elevadas são necessárias para aumentar a eficiência do tratamento, devido a quimiossensibilidade do tumor. Entretanto, causam mielossupressão profunda (destruição das células da medula óssea), de modo que a reinfusão de células progenitoras hematopoéticas criopreservadas é eficaz para diminuir a mielossupressão e permitir a reconstituição hematopoiética. (37–41). Há mais de duas décadas o TCPH autogênico tem sido utilizado no Rb de alto risco, principalmente em casos para crianças com Rb extraocular inicial, recidiva ou invasão da linha de ressecção do nervo óptico. (42) No quadro 1 a seguir é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do TCPH

Tipo	Procedimento
Procedimento	Substituição de células progenitoras hematopoéticas a partir de células-progenitoras hematopoéticas viáveis obtidas da medula óssea ou sangue periférico do próprio indivíduo a ser transplantado.
Nome comercial	Não se aplica
Fabricantes	Não se aplica
Indicação proposta	Pacientes portadores de retinoblastoma com doença extraocular ou recidivada, sem restrição de idade

Fonte: elaboração própria

5.2. Procedimentos envolvidos

O uso de quimioterapia em altas doses com resgate hematopoético é descrito em protocolos internacionais, como o ARET0321 (21), nos quais predomina o uso de células progenitoras do sangue periférico. O TCPH autogênico de

sangue periférico envolve a mobilização das células progenitoras hematopoéticas da medula óssea para o sangue periférico, por meio da administração de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), seguida de coleta por aférese e criopreservação das células CD34⁺. Atualmente, esta é a modalidade de TCPH mais utilizada pela maior facilidade de coleta, por não necessitar de cirurgia e pela recuperação hematológica mais rápida.

No TCPH autogênico de medula óssea, as células progenitoras são obtidas através da aspiração da medula, necessitando anestesia. Este método está associado a recuperação hematológica mais lenta, estando o paciente mais exposto a infecções e necessitando de mais transfusões. A coleta pode ser realizada após a quimioterapia de indução, desde que não haja acometimento medular na avaliação basal. Nos casos em que há metástase em medula óssea ao diagnóstico, a coleta deve ser postergada e realizada somente após, pelo menos, dois ciclos de quimioterapia, condicionada à confirmação de eliminação das células tumorais na medula. (36,37)

Após a coleta das células progenitoras hematopoéticas, o paciente é submetido ao regime de condicionamento pré-TCPH, que consiste na administração de quimioterapia em altas doses com o objetivo de erradicar o maior número possível de células tumorais residuais antes da infusão das células progenitoras. Os principais esquemas de condicionamento descritos incluem os regimes carboplatina, etoposídeo e ciclofosfamida (CEC), carboplatina, tiotepa e melfalano (CTM) e busulfano e melfalano (BM). (36,37,43,44)

O regime CEC é composto pela combinação de carboplatina (dose total de 1250 mg/m²), etoposídeo (1750 mg/m²) e ciclofosfamida (6000 mg/m²), administrados em dias sequenciais anteriores ao transplante, geralmente entre os dias -8 e -4, ou -7 e -6. O regime CTM é utilizado em situações em que a carboplatina e os agentes podofilotóxicos não se mostram eficazes na quimioterapia inicial. Esse esquema é composto pela associação de carboplatina (250 mg/m²), tiotepa (200 mg/m²) e melfalano (160 mg/m²), administrados por dia conforme o protocolo adotado. Já o regime BM consiste na combinação de busulfano (3,2 mg/kg/dia) e melfalano (120 mg/m²), administrados em esquema de altas doses como preparação para o transplante. (36,37)

Após a conclusão do regime de condicionamento, realiza-se a reconstituição hematopoética, por meio da reinfusão das células progenitoras hematopoéticas, com o objetivo de promover a recuperação da função medular (enxertia). Na fase pós-transplante, o paciente é acompanhado com suporte clínico intensivo, incluindo a administração diária de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), com a finalidade de estimular a recuperação da neutropoese até a obtenção de níveis adequados de neutrófilos ($\geq 1,5 \times 10^9/L$). (36,37,40)

5.3. Reações/complicações

A principal complicação associada ao TCPH autogênico decorre da administração de quimioterapia em altas doses, com ocorrência de mielossupressão profunda. Entre as complicações precoces, especialmente no período pós-transplante imediato, destacam-se a toxicidade hematológica, na qual a mielossupressão pode resultar em citopenias

cl clinicamente relevantes, incluindo episódios de neutropenia febril, e a toxicidade gastrointestinal, com manifestações como mucosite oral e enterocolite neutropênica. (37,40)

Em relação aos desfechos tardios, uma revisão sistemática (45) que incluiu 160 pacientes com Rb submetidos a TCPH autogênico reportou taxa de câncer secundário de 10%, descrita como baixa no conjunto de evidências analisado. Além disso, alguns estudos (37,46) não relataram mortalidade relacionada ao transplante, sugerindo que a abordagem é, em geral, bem tolerada quando realizada em contexto de centros especializados e com suporte adequado.

5.4. Preços da tecnologia

Os custos do TCPH autogênico de medula óssea e de sangue periférico foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), com consulta em 30/01/2026 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Quadro 2. Apresentação dos custos do TCPH autogênico de medula óssea e de sangue periférico, segundo o SIGTAP

Procedimento	Custo Unitário	Fonte
Transplante autogênico de células-tronco hematopoéticas de medula óssea	R\$ 22.968,78	SIGTAP: 05.05.01.007-0
Transplante autogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico	R\$ 22.968,78	SIGTAP: 05.05.01.008-9

Fonte: elaboração própria.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) é analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do TCPH autogênico de medula óssea e de sangue periférico no tratamento de pacientes com diagnóstico de Rb com doença extraocular ou recidivada.

6.1. Pergunta de pesquisa

Considerando o contexto exposto, buscou-se responder à pergunta de pesquisa “Em pacientes com diagnóstico de retinoblastoma (Rb) com doença extraocular ou recidivada, o Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCPH) autogênico de medula óssea e sangue periférico, em comparação ao tratamento convencional sem TCPH (incluindo esquemas de quimioterapia, radioterapia e terapias oftalmológicas disponíveis no SUS) ou à ausência de tratamento específico, é eficaz e seguro para melhorar desfechos clínicos relevantes da doença, subsidiando a decisão sobre a ampliação de uso do procedimento no SUS?”, elaborada com base no acrônimo PICO, apresentando no **quadro 3**. Os métodos do PTC são apresentados no **Apêndice 1**.

Quadro 3. Pergunta PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos])

População	Pacientes com diagnóstico de retinoblastoma extraocular e/ou recidivado sem restrição de idade
Intervenção (tecnologia)	Transplante de Células progenitoras hematopoéticas (TCPH) autogênico de medula óssea e sangue periférico
Comparador	Tratamento convencional sem TCPH, incluindo esquemas de quimioterapia, radioterapia e terapias oftalmológicas disponíveis no SUS, ou ausência de tratamento específico (terapia de suporte)
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos primários: - Sobrevida global; - Sobrevida livre de progressão; - Sobrevida livre de eventos; - Segurança (mortalidade relacionada ao tratamento, eventos adversos, eventos adversos graves, toxicidade hematológica e infecciosa). Desfechos secundários: - Taxa de recidiva; - Resposta completa e parcial; - Qualidade de vida; - Preservação funcional; - Acuidade visual

Fonte: elaboração própria.

Para este PTC, o desfecho sobrevida livre de eventos (SLE) englobou também o desfecho sobrevida livre de doença (SLD), para padronizar a síntese. Conceitualmente, a SLD costuma ser definida a partir de um estado livre de doença no tempo zero e contabiliza o tempo até recidiva/recorrência e óbito, enquanto a SLE/EFS é um desfecho mais amplo e pode incluir eventos como progressão, recidiva, falha terapêutica e óbito (47,48).

6.2. Estudos incluídos

6.2.1. TCPH autogênico de medula óssea

Na busca nas bases de dados, identificou-se um total de 195 referências, das quais 36 foram selecionadas para leitura do texto completo. Após a fase de avaliação dos textos completos, duas publicações foram incluídas: uma série de casos (49) e uma coorte prospectiva de braço único (50). O fluxograma do processo de seleção dos estudos está demonstrado no **Apêndice 2**. Já os estudos excluídos na fase de leitura do texto completo estão demonstrados, com suas devidas justificativas, no **Apêndice 3**.

Foram incluídos dois estudos não comparativos, que avaliaram TCPH autogênico, incluindo a quimioterapia em altas doses seguidas de resgate hematopoiético autólogo em populações pediátricas com Rb de alto risco. Dunkel et al. (2000)(49) corresponde a uma série de casos institucional e Namouni et al. (1997)(50) uma coorte prospectiva multicêntrica de braço único. Ambos foram conduzidos em centros especializados, em contextos de doença avançada, extraocular e/ou metastática. O número total de participantes foi reduzido ($n = 4$ na série de casos e $n = 25$ na coorte prospectiva), o que é compatível com o caráter raro da condição avaliada. Não foram identificados estudos comparativos randomizados para essa indicação específica.

Em relação às características da população, na série de casos de Dunkel et al. (2000)(49), foram incluídos quatro pacientes com Rb metastático, todos com acometimento de medula óssea e ausência de envolvimento do SNC. A idade ao diagnóstico variou entre 17 e 44 meses, com distribuição equilibrada por sexo (dois do sexo masculino e dois do sexo feminino) e predomínio de doença unilateral. Já na coorte prospectiva multicêntrica, Namouni et al. (1997)(50), foram incluídos 25 pacientes com Rb de alto risco. Desses, 19 pacientes apresentavam doença extraocular ao diagnóstico ou recidiva, compondo o subgrupo mais alinhado à população de interesse, enquanto seis pacientes foram tratados em contexto de fatores histológicos de alto risco após enucleação. A mediana de idade no momento da consolidação com quimioterapia em altas doses foi de 34 meses, com variação entre 9 e 125 meses. Observou-se predomínio do sexo masculino (19/25) e de distribuição entre doença unilateral (15/25) e bilateral (10/25).

Em relação à intervenção, em ambos os estudos a estratégia terapêutica envolveu quimioterapia em altas doses como consolidação, seguida de resgate hematopoiético autogênico. Considerando a fonte das células progenitoras, a coleta foi realizada predominantemente a partir da medula óssea (3/4 pacientes na série de casos e 24/25 pacientes na coorte prospectiva), após documentação de resposta adequada à quimioterapia de indução e, quando aplicável, negatificação do acometimento medular.

Na série de casos de Dunkel et al. (2000)(49), os pacientes receberam quimioterapia convencional intensiva (incluindo vincristina, ciclofosfamida e etoposídeo, associados a cisplatina ou carboplatina) seguida de regimes de altas doses com carboplatina e tiotepa, com ou sem etoposídeo, além de resgate hematopoiético autogênico, com posterior radioterapia dirigida aos locais que apresentavam doença volumosa ao diagnóstico. O seguimento clínico demonstrou períodos prolongados de sobrevida livre de eventos, variando entre 46 e 80 meses após o diagnóstico da doença metastática. Os desfechos reportados no estudo foram sobrevida livre de eventos, resposta ao tratamento e toxicidade associada ao procedimento.

Na coorte prospectiva de braço único, Namouni et al. (1997)(50), foi utilizado o regime CARBOPEC como esquema de quimioterapia em altas doses, definido como a combinação de carboplatina (250 mg/m²/dia do dia 1 ao 5 para os seis primeiros pacientes e 350 mg/m²/dia do dia 1 ao 5 para os demais), etoposídeo (350 mg/m²/dia do dia 1 ao 5) e ciclofosfamida (1,6 g/m²/dia do dia 2 ao 5), seguido de resgate autogênico com reinfusão das células progenitoras no dia 7, e o suporte hematológico incluiu o uso de fator de crescimento: 14 pacientes receberam G-CSF e 1 paciente recebeu fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). A mediana de seguimento entre os pacientes livres de doença foi de 46 meses (variação 8–74), e os desfechos avaliados incluíram sobrevida (global e livre de doença), recidiva, resposta ao tratamento e toxicidade associada ao procedimento. As principais características dos estudos incluídos estão descritas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Caracterização dos estudos incluídos de TCPH de medula óssea

	Dunkel et al. (2000)(49)	Namouni et al. (1997) (50)
Delineamento	Série de casos (consecutivos)	Coorte prospectiva multicêntrica de braço único

Local / país	Centros de referência em Nova York (EUA)	Rede SFOP/SFGM, múltiplos centros na França
Período do estudo	1993 a 1996 (último contato reportado em 2000)	1989 a 1994
Fonte de financiamento	Louis and Rachel Rudin Foundation	Grant da <i>Association pour la Recherche sur le Cancer</i>
N total do estudo	4	25
N da população-alvo	4/4 (metastático/extraocular; sem SNC)	19/25 doença extraocular ao diagnóstico/recidiva
Critério clínico principal	Rb metastático (doença extraocular), com metástase em medula óssea e ausência de acometimento de SNC	Rb de alto risco, incluindo doença extraocular ao diagnóstico ou recidiva e/ou fatores histológicos de alto risco após enucleação
Sítios de extensão extraocular/metástase	Medula óssea, osso, órbita e fígado, sem SNC	Órbita, osso (incluindo crânio/ossos faciais e ossos longos), medula óssea, eixo espinhal/vertebral, SNC e linfonodos cervicais
Idade	Idade ao diagnóstico (meses): 17–44 (valores individuais 17, 28, 33, 44)	Idade mediana ao tratamento: 34 meses (intervalo 9–125)
Sexo	2 M / 2 F	19 M / 6 F
Forma de Rb	3 unilateral / 1 bilateral	15 unilateral / 10 bilateral
Tipo de intervenção	Quimioterapia convencional intensiva, seguida de HDCT (carboplatina + tiotepa ± etoposídeo) + resgate autólogo; RT em sítios volumosos	CARBOPEC (HDCT) seguida de resgate autólogo; RT em subgrupos com metástases
Origem das células (resgate)	Medula óssea em 3/4 sangue periférico em 1/4	Medula óssea em 24/25 sangue periférico em 1/25
Tempo de seguimento	46–80 meses após diagnóstico metastático	46 meses (intervalo 8–74)
Desfechos avaliados	Sobrevida livre de eventos Toxicidade	Sobrevida (global e livre de doença) Recidiva Resposta ao tratamento Toxicidade

Legenda: EUA – Estados Unidos da América; SFOP - *Société Française d'Oncologie Pédiatrique* (Sociedade Francesa de Oncologia Pediátrica); SFGM - *Société Française de Greffe de Moelle* (Sociedade Francesa de Transplante de Medula Óssea); N – Número; SNC – Sistema Nervoso Central; Rb - retinoblastoma; M – Masculino; F – Feminino; HDCT - *high-dose chemotherapy* (quimioterapia em altas doses); RT – radioterapia.

6.2.2. TCPH autogênico de sangue periférico

Na busca nas bases de dados para TCPH autogênico de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico, foram identificadas 149 referências, das quais 36 foram selecionadas para leitura do texto completo. Após a fase de avaliação dos textos completos, cinco estudos foram incluídos: um ensaio clínico não randomizado e quatro séries de casos.

Os métodos de síntese de evidências clínicas encontram-se no **Apêndice 1** e o fluxograma do processo de seleção dos estudos está apresentado no **Apêndice 2**. Já os estudos excluídos na fase de leitura do texto completo estão apresentados, com suas respectivas justificativas, no **Apêndice 3**. As principais características dos estudos incluídos estão descritas no quadro 5.

Convém destacar que nenhum estudo incluído realizou a comparação entre o TCPH autogênico de sangue periférico com qualquer outro tratamento, ou seja, eram estudos sem grupo comparador. Todos avaliaram a

quimioterapia em altas doses seguidas de TCPH autogênico de sangue periférico em pacientes pediátricos com diagnóstico de Rb com doença extraocular e/ou recidivada (incluindo pacientes metastáticos).

O estudo ARET0321, ensaio clínico não randomizado, prospectivo, internacional, multicêntrico e de braço único realizado por Dunkel et al. (2022) (51) avaliou a eficácia e segurança do tratamento com quimioterapia de indução, quimioterapia em altas doses, TCPH autogênico de sangue periférico e radioterapia em 57 pacientes com Rb extraocular. A mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico de doença extraocular foi de 32 meses (com variação de 3 a 113 meses). Além disso, observou-se predomínio do sexo masculino (n=30). Ao todo, 42 pacientes foram recrutados nas instituições do “*Children’s Oncology Group*” (Estados Unidos) e 15 em outros países como Argentina, Egito e Brasil. De acordo com a classificação de Rb extraocular do protocolo ARET0321, dezenove pacientes apresentavam doença localmente avançada (estágios II e III), 18 pacientes possuíam metástase sem envolvimento do SNC (estágio IVa) e 20 apresentavam doença metastática no SNC (estágio IVb) receberam quimioterapia de indução e radioterapia. O regime de quimioterapia de indução consistia em quatro ciclos de vincristina, cisplatina, ciclofosfamida e etoposídeo.

Após o tratamento de indução, os 22 pacientes com doença metastática que alcançaram resposta RP ou RC foram submetidos à quimioterapia em altas doses, com um ciclo de carboplatina, etoposídeo e tiotepa. Em seguida foram submetidos ao TCPH autogênico de sangue periférico. A mediana de tempo de seguimento do estudo foi de 7,3 anos. O estudo apresentou como desfechos de interesse a SG, SLE, resposta ao tratamento, recidiva e eventos adversos (toxicidade).

Na série de casos realizada no Japão, Yasui et al. (2015) (52) analisaram retrospectivamente o prontuário de 14 pacientes diagnosticados com Rb de alto risco, incluindo casos de doença extraocular, doença recidivada, Rb bilateral, pacientes com margem positiva do nervo óptico e doença metastática. A idade das crianças variou entre 1 e 7 anos e com predomínio do sexo masculino (10 crianças). Todos os pacientes receberam quimioterapia de indução, seguida de quimioterapia em altas doses e TCPH autogênico de sangue periférico. Em relação aos regimes de condicionamento, oito pacientes receberam bussulfano e melfalano, três receberam melfalano, tiotepa e ciclofosfamida e três foram tratados com melfalano, carboplatina e etoposídeo. Além disso, oito pacientes foram submetidos à radioterapia adjuvante após o transplante. O tempo de acompanhamento dos pacientes variou entre cinco e 162 meses após o transplante. Foram apresentados os desfechos sobrevida, resposta ao tratamento, recidiva e toxicidade.

Na série de casos conduzida na Itália por Caselli et al. (2014) (53), cinco crianças com Rb foram acompanhadas, com idades entre 10 e 51 meses. Em três casos, o Rb era bilateral, enquanto em dois havia doença extraocular ou recidivada. As cinco crianças receberam quimioterapia de indução consistindo em ifosfamida, carboplatina, etoposídeo e vincristina. Após este tratamento, todos os pacientes foram submetidos à quimioterapia em altas doses, utilizando carboplatina, etoposídeo e tiotepa no primeiro ciclo, seguida de ciclofosfamida e melfalano no segundo ciclo, com posterior TCPH autogênico de sangue periférico. O tempo de seguimento do estudo variou entre 21 e 44 meses após a realização do TCPH autogênico de sangue periférico. Como desfechos, o estudo apresentou: sobrevida, resposta ao tratamento e toxicidade.

Por meio de um estudo de série de casos conduzido na Rússia, Sergeenko et al. (2022)(54) descreveram a evolução clínica de três crianças do sexo masculino, com idades entre 3 e 6 anos, diagnosticadas com Rb extraocular de alto risco: uma criança com doença com margem de nervo óptico positiva, uma com doença disseminada e uma com Rb bilateral. Os critérios de alto risco incluíram margem positiva do nervo óptico, envolvimento de linfonodos cervicais e extensão intracraniana do tumor, configurando doença com elevado potencial de disseminação sistêmica e envolvimento do SNC. Elas receberam quimioterapia em altas doses compostas de carboplatina, etoposídeo e ciclofosfamida. A mediana de tempo de seguimento dos pacientes foi de seis meses (variando de 4 a 10 meses). Os desfechos de interesse apresentados no estudo foram sobrevida, resposta ao tratamento e toxicidade.

Por último, Kremens et al. (2003)(55) publicaram na Alemanha uma série de casos envolvendo cinco pacientes portadores de Rb de alto risco, sendo eles margem do nervo óptico positiva, invasão da coróide ou doença extraescleral. A idade ao diagnóstico das crianças variou entre 20 e 110 meses e todas foram tratadas com quimioterapia e enucleação. Os cinco pacientes evoluíram para doença extraocular, sendo que quatro apresentaram doença metastática na medula óssea, mas sem evidência de doença no SNC. Após o diagnóstico de doença extraocular, foram realizadas a mobilização e coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico, seguidas de quimioterapia em altas doses. Quanto à quimioterapia em altas doses, quatro pacientes receberam o regime composto por tiotepa, etoposídeo e carboplatina, enquanto um paciente foi tratado com carmustina (BCNU), ciclofosfamida e etoposídeo. Na sequência, todos foram submetidos ao TCPH autogênico de sangue periférico. O tempo de acompanhamento foi de até 107 meses após o transplante. Os desfechos de interesse apresentados foram sobrevida, resposta ao tratamento e toxicidade.

Quadro 5. Caracterização dos estudos incluídos de TCPH de sangue periférico

	Dunkel e cols (2022) (51)	Yasui e cols., (2015) (52)	Caselli cols.,(2014) (53)	Sergeenko e cols., (2022) (54)	Kremens e cols., (2003) (55)
Delineamento	Ensaio clínico não randomizado	Série de casos	Série de casos	Série de casos	Série de casos
Local / país	Brasil, Egito e Argentina	Japão	Itália	Rússia	Alemanha
Período do estudo	2008 a 2014	2000 a 2013	2009 a 2011	2011	1999 a 2001
Fonte de financiamento	NCTN Operations Center Grant U10CA180886, NCTN Statistics & Data Center Grant U10CA180899, Chair's Grant U10CA098543,	NI	NI	NI	NI
N total do estudo	57	14	5	3	5
N da população-alvo	Crianças com Rb extraocular (n=57): estágios II e III (n=19), estágio IVa (n=18) e estágio IVb (n=20)	Crianças com Rb com doença extraocular, recidivada, bilateral, com margem do nervo óptico positiva ou metastática sem envolvimento do SNC (n=14)	Crianças com Rb bilateral ou com doença extraocular ou recidivada (n=5)	Crianças com Rb extraocular com margem do nervo óptico positiva, disseminada em linfonodos e um com Rb bilateral (n=3)	Crianças com Rb extraocular (n=5) com fatores de alto risco: com margem do nervo óptico positiva, invasão da coróide e

					doença extraescleral
Sítios de extensão extraocular/metástase	Órbita, nervo óptico, nódulo regional, doença metastática não envolvendo SNC, doença metastática envolvendo SNC ou Rb trilateral	Órbita, medula óssea, ossos, seio maxilar	Órbita, líquido cefalorraquidiano, medula óssea, fígado	Nervo óptico, também havia células tumorais na margem ressecada, linfonodos cervicais, penetração extrabulbar e intracraniana, envolvimento do quiasma ipsilateral e do trato óptico.	nervo óptico, coróide, esclera, tumor extrabulbar microscópico
Idade	Média de idade ao diagnóstico: 38,9 meses (DP:22,3)	Idade ao diagnóstico de 1 a 7 anos	Idade no início do tratamento de quimioterapia em altas doses e TCPH autogênico entre 10 e 51 meses	2 pacientes com 3 anos e 1 paciente com 6 anos	Entre 20 a 110 meses
Sexo	30 M / 27 F	10 M / 4 F	NI	3 M	3 M/ 2 F
Forma de Rb	3 unilaterais / 1 bilateral	9 unilaterais / 5 bilaterais	2 unilaterais/ 4 bilaterais	2 unilaterais/ 1 bilateral	5 unilaterais
Tipo de intervenção	Quimioterapia convencional intensiva, seguida de quimioterapia em altas doses (carboplatina + tiotepa ± etoposídeo) e TCPH+ resgate autólogo	Quimioterapia convencional intensiva, seguida de quimioterapia em altas doses (Bussulfano e melfalano; ou tiotepa, melfalano e ciclofosfamida; ou melfalano, carboplatina e etoposídeo) e TCPH	Quimioterapia convencional intensiva, seguida de quimioterapia em altas doses (Tiotepa, etoposídeo e carboplatina; ou ciclofosfamida e melfalano) e TCPH	Quimioterapia convencional intensiva, seguida de quimioterapia em altas doses (Tiotepa, etoposídeo e carboplatina) e TCPH	Quimioterapia convencional intensiva, seguida de quimioterapia em altas doses (Carboplatina, etoposídeo e tiotepa; Carmustina, ciclofosfamida e etoposídeo) e TCPH
Origem das células (resgate)	Sangue periférico	Sangue periférico	Sangue periférico	Sangue periférico	Sangue periférico
Tempo de seguimento	Mediana de 7,3 anos (variação NI)	Entre 5 e 162 meses após o TCPH autogênico	Entre 21 e 44 meses após o TCPH autogênico	Mediana de 6 meses (com variação de 4 a 10 meses)	Entre 8 e 107 meses após o TCPH autogênico
Principais achados	Recidiva n=12 no SNC em pacientes metastáticos; SG aos 3 anos: estágio II e III: 88,1% (IC 95% 66,6- 96,2); estágio IVa: 76,7% (IC 95% 54,6-89,1); estágio IVb: 12,3% (IC 95% 3,0-28,4)	11 pacientes vivos e em remissão; 4 pacientes com recidivas no SNC; Toxicidade grau 3 em todos os 14 pacientes;	5 pacientes vivos e em remissão até o final do seguimento; Toxicidade grau 3 em todos os 5 pacientes	2 pacientes em remissão; Toxicidade grau >3 em todos os pacientes	5 pacientes vivos; 4 pacientes em remissão; Toxicidade em 9 pacientes

	SLE aos 3 anos: estágios II e III: 88,1% (IC 95% 66,6- 96,2); estágio IVa: 76,7% (IC95% 54,6 – 89,1); estágio IVb: 14,2% (IC 95% 3,7- 31,5)				
	Toxicidade grau 3 frequente (n NI)				

Legenda: DP: desvio padrão; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de eventos; EA: eventos adversos; NI: não informado.

6.3. Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos está apresentada de forma detalhada no Apêndice 4. Para o TCPH autogênico de medula óssea, a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos considerou o risco de viés moderado para o estudo de Dunkel et al. (2000) (49) e alto para o estudo de Namouni et al. (1997) (50). No estudo de Dunkel et al. (2000) (49), as limitações concentram-se principalmente na não explicitação de critérios formais de elegibilidade e na incerteza quanto à completude da série, o que sugere potencial viés de seleção. Já em Namouni et al. (1997) (50), o risco de viés foi classificado como alto devido à não inclusão completa da população elegível na intervenção, além de não identificação/controle de fatores de confusão e incertezas sobre a condição basal e a completude do seguimento, elementos que podem comprometer a validade interna das estimativas observadas.

Para o TCPH autogênico de sangue periférico, a avaliação do risco de viés do ensaio clínico não randomizado (estudo ARET0321) (51) incluído foi realizada com a ferramenta ROBINS-I e as séries de casos incluídas foram avaliadas por meio da ferramenta *Joanna Briggs Institute* (JBI)(31). Nenhum estudo incluído sobre TCPH autogênico de sangue periférico apresentou qualidade metodológica alta. O risco de viés foi classificado como alto para o estudo ARET0321 realizado por Dunkel et al. (2022) (51), principalmente devido à ausência de ajuste para variáveis confundidoras e pelo possível viés de sobrevivência. Para os demais estudos, série de casos (52–55), não ficou claro se houve inclusão completa de participantes, a inclusão dos pacientes não se deu de forma consecutiva e não houve descrição apropriada das características demográficas dos pacientes.

6.4. Síntese dos resultados

6.4.1 TCPH autogênico de medula óssea

Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global (SG)

A sobrevida global (SG) foi avaliada apenas na coorte prospectiva de braço único, Namouni et al. (1997)(50) e apresentada graficamente por curva de Kaplan–Meier, sem relato de estimativas pontuais em percentuais no texto. No conjunto da coorte (n = 25), a estimativa de sobrevida global em 5 anos foi de aproximadamente 70% a 72%. O estudo incluiu 19 pacientes com doença extraocular ao diagnóstico ou na recidiva, subgrupo mais alinhado ao presente PTC.

Entretanto, as estimativas de sobrevida foram apresentadas apenas para o conjunto de pacientes tratados, sem estratificação específica para esse subgrupo. Assim, os achados de sobrevida são interpretados como evidência indireta para a população-alvo.

Na série de casos, Dunkel et al. (2000) (49), a SG não foi avaliada como desfecho formal. Entretanto, todos os quatro pacientes incluídos estavam vivos no último seguimento reportado, com tempos de acompanhamento variando entre 46 e 80 meses após o diagnóstico da doença metastática. Clinicamente, esses achados sugerem possibilidade de sobrevida prolongada parcial nos pacientes tratados com quimioterapia em altas doses e resgate autólogo, mas a interpretação é limitada pela ausência de comparador, pelo tamanho amostral reduzido, pela heterogeneidade clínica e pelo fato de o principal resultado de SG estar disponível apenas como curva, exigindo estimativa através de software, o que reduz a precisão e a comparabilidade com outras séries.

Sobrevida livre de eventos (SLE)

Esse desfecho foi informado nos dois estudos incluídos (50), porém com terminologia e definição distintas: a coorte prospectiva, Namouni et al. (1997)(50), reportou sobrevida livre de doença (SLD), do inglês *disease-free survival* (DFS), enquanto a série de casos, Dunkel et al. (2000)(49), descreveu pacientes que SLE, do inglês *event-free survival* (EFS), sem análise estatística formal.

Na coorte prospectiva, Namouni et al. (1997)(50), os autores reportaram 17/25 pacientes vivos sem evidência de doença no seguimento e a DFS foi estimada por *Kaplan–Meier* e atingiu fase de platô aos 26 meses, com SLD de 67,1% (erro padrão – EP = 0,09). Na série de casos de Dunkel et al. (2000)(49), a SLE foi apresentada de modo descritivo. No último seguimento, todos os quatro pacientes estavam vivos e livres de eventos, com tempos de SLE de 46, 46, 68 e 80 meses desde o diagnóstico da doença metastática para cada participante.

Em termos de significado clínico, os dados sugerem que a estratégia com quimioterapia em altas doses seguidas de resgate autogênico pode resultar em controle prolongado da doença de forma parcial nos pacientes, especialmente quando não há envolvimento do SNC. No entanto, a interpretação é limitada pelo pequeno número de estudos, ausência de grupo comparador, imprecisão das estimativas e heterogeneidade na mensuração do desfecho, o que reduz a certeza da evidência e exige cautela na extrapolação para a prática.

Resposta ao tratamento

Esse desfecho foi avaliado nos dois estudos incluídos (50), ainda que mensurado por abordagens distintas, incluindo critérios formais de resposta tumoral na coorte prospectiva e avaliação clínica do controle da doença ao longo do seguimento na série de casos. Na série de casos de Dunkel et al. (2000) (49), a resposta ao tratamento não foi apresentada como desfecho formal, mas o estudo descreve que as células progenitoras foram colhidas após a doença em medula óssea não ser mais detectável e que, ao final do acompanhamento, todos os quatro pacientes estavam vivos e

livres de eventos na medula óssea e no tecido mole orbital, porém nos dois pacientes com lesões hepáticas, um respondeu completamente e o outro parcialmente.

Na coorte prospectiva, Namouni et al. (1997)(50) esse desfecho foi mencionado como resposta tumoral e graduado segundo a classificação da OMS e com base em tomografia computadorizada/RM (TC/RM), com biópsia de massas residuais acessíveis. Nos casos com acometimento medular, a remissão completa em medula óssea foi definida pela ausência de células tumorais em aspirado e/ou biópsia, e a citologia do líquido também foi avaliada. A avaliação de resposta após o tratamento foi possível em 8/25 pacientes, sendo que 2/8 apresentaram remissão completa (pacientes 7 e 18) e 6/8 apresentaram doença estável (pacientes 9, 24, 10, 11, 12 e 13). Os demais 17/25 pacientes já estavam em remissão completa antes do tratamento com CARBOPEC.

Em conjunto, os achados sugerem que a intervenção avaliada pode levar ao controle da doença de forma parcial nos pacientes, mas a interpretação é limitada pela heterogeneidade na mensuração do desfecho, pelo pequeno número de pacientes, ausência de comparador e, na coorte prospectiva, especificamente, por haver poucos casos com doença mensurável no momento do CARBOPEC (a maioria já em remissão completa), o que restringe a capacidade de estimar uma taxa de resposta diretamente atribuível ao tratamento.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Recidiva

Apenas a coorte prospectiva, Namouni et al. (1997)(50) apresentou dados para esse desfecho. Os autores apontam 8/25 recidivas, sendo uma do grupo de alto risco histológico e sete do grupo com doença extraocular/recidiva, ocorrendo 10 meses (mediana) após a quimioterapia em altas doses (intervalo de 5 a 26 meses). Além disso, o estudo detalha que esses pacientes apresentaram recidiva extraocular após CARBOPEC, com predomínio do SNC como primeiro sítio de falha: SNC em 7 pacientes e órbita em 1 paciente.

Os dados sugerem que a recidiva pode surgir nos primeiros dois anos, aproximadamente, e com predominância de recidiva no SNC. Contudo, a interpretação é limitada por alto risco de viés, amostras pequenas, ausência de comparador, possível heterogeneidade clínica e imprecisão.

Toxicidade

A toxicidade foi avaliada nos estudos de Namouni et al. (1997)(50) e de Dunkel et al. (2000) (49), contemplando principalmente eventos adversos agudos associados à quimioterapia em altas doses e ao período pós-resgate hematopoético. Em ambos, a toxicidade foi descrita como predominantemente hematológica e gastrointestinal, embora com diferenças no nível de detalhamento e na forma de mensuração entre a coorte prospectiva e a série de casos.

Na coorte prospectiva, Namouni et al. (1997)(50), a toxicidade após o regime CARBOPEC foi caracterizada por mielossupressão e complicações infecciosas e digestivas. A mediana de duração de neutropenia grau IV foi de 14 dias (variação 10–47) e a mediana de duração da trombocitopenia grau IV foi de 19 dias (variação 11–39). Todos os pacientes apresentaram febre, com duração de temperatura acima de 38°C variando de 2 a 19 dias (mediana de 8 dias). Houve também quatro hemoculturas positivas, sendo que a antibioticoterapia endovenosa teve duração entre 5 e 45 dias (mediana de 18 dias) e uso de antifúngicos endovenosos por 11 dias (mediana), e 1/4 desses pacientes apresentou infecção sistêmica grau IV por *Candida albicans*, necessitando transferência para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Quanto ao suporte transfusional, o número de transfusões de plaquetas variou de 2 a 19 (mediana 4) e o de concentrados de hemácias de 2 a 9 (mediana 4), não sendo observado sangramento. A toxicidade gastrointestinal incluiu mucosite apresentada em 24/25 e diarreia grau III em 14/25 pacientes, com um caso de diarreia grave associada à infecção por *Cryptosporidium*. Na avaliação de efeitos tardios, entre os 12 pacientes avaliados para nefrotoxicidade, não houve redução da taxa de filtração glomerular e entre 13 avaliados para ototoxicidade, dois pacientes desenvolveram ototoxicidade grau III e grau IV, ambos com exposição prévia à cisplatina; e apenas 1/25 apresentou cardiotoxicidade aguda grau I reversível, tratada por oito semanas.

Na série de casos de Dunkel et al. (2000)(49), os autores descrevem toxicidades esperadas já durante a quimioterapia convencional, incluindo febre e neutropenia, infecções, anemia e trombocitopenia com necessidade de transfusões, além de um paciente que necessitou de gastrostomia para suplementação nutricional, ainda em uso no último seguimento. Após a quimioterapia em altas doses, a toxicidade foi considerada substancial em todos os pacientes, destacando-se mucosite orofaríngeo grau 4 (critérios do *Children's Cancer Group*), com necessidade de nutrição parenteral total e opioides, em 100% (4/4). Foram relatados eventos órgão-específicos: hiperbilirrubinemia transitório grau 3 em um paciente, sem associação com doença veno-oclusiva clínica; cistite hemorrágica grau 4 em um paciente, com necessidade de cistoscopia e irrigação vesical contínua (com resolução completa). Não houve elevação de transaminases grau 3/4, nem nefrotoxicidade grau 3/4. Além disso, foram reportados tempos de recuperação hematológica: enxertia de neutrófilos em 12, 15, 17 e 26 dias após o resgate autogênico e enxertia plaquetária em 35, 39, 64 e 79 dias, além do tempo de internação após o resgate ter sido de 34, 38, 40 e 53 dias.

Clinicamente, os resultados sugerem que a intervenção avaliada está associada a toxicidade aguda importante, principalmente hematológica/infecciosa e gastrointestinal (mucosite/diarreia), com necessidade frequente de suporte intensivo (antimicrobianos, analgesia e transfusões). Apesar disso, ambos os estudos reportaram ausência de mortalidade por toxicidade no contexto avaliado. A interpretação, contudo, é limitada por se tratar de evidência não comparativa, com pequenas amostras, possível variabilidade nos esquemas e no suporte clínico, além de avaliação incompleta de efeitos tardios (apenas subgrupos avaliáveis para nefrotoxicidade e ototoxicidade).

6.4.2 TCPH autogênico de sangue periférico

Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global

A sobrevida global (SG) foi avaliada apenas no estudo ARET0321 de Dunkel et al. (2022)(51). Ao final de 3 anos, aproximadamente 88,1% (IC 95% 66,6-96,2) dos pacientes com doença extraocular localmente avançada estavam vivos, no grupo de pacientes com doença metastática sem acometimento do SNC a SG foi de 76,7% (IC 95% 54,6-89,1). Por fim, o grupo de pacientes com metástase no SNC teve apenas 12,3% (IC 95% 3,0-28,4) dos pacientes vivos ao final de três anos. A tabela 1 abaixo sintetiza os achados do estudo de sobrevida livre de eventos e sobrevida global:

Tabela 1. Resultados de sobrevida livre de eventos e sobrevida global do estudo de Dunkel et al.(51)

Desfechos	Pacientes estágios II-III (n =19)	Pacientes estágio IVa (n =18)	Pacientes estágio IVb (n =20)
SLE em 1 ano-% (IC95%)	88,1% (IC 95% 66,6- 96,2)	82,6% (IC 95% 61,0-92,9)	28,3% (IC 95% 12,7- 46,2)
SLE em 3 anos-% (IC95%)	88,1% (IC 95% 66,6- 96,2)	76,7% (IC95% 54,6 – 89,1)	14,2% (IC 95% 3,7- 31,5)
SG em 1 ano -% (IC95%)	88,1% (IC 95% 66,6- 96,2)	88,5% (IC 95% 67,7-96,3)	42,1% (IC 95% 23,6-59,5)
SG em 3 anos--% (IC95%)	88,1% (IC 95% 66,6- 96,2)	76,7% (IC 95% 54,6-89,1)	12,3% (IC 95% 3,0-28,4)

Legenda: SLE: sobrevida livre de evento; SG: sobrevida global.

Os outros estudos, série de casos, somente apresentaram a quantidade de pacientes vivos ao final do seguimento de seus respectivos estudos. Na série de casos realizada por Caselli et al. (2014)(53), das cinco crianças acompanhadas, duas permaneceram vivas e em remissão da doença. No estudo de Sergeenko et al. (2022)(54), ao final do seguimento, com mediana de acompanhamento de 6 meses (intervalo de 4 a 10 meses), dos cinco pacientes, dois estavam vivos e em remissão completa. Todos os cinco pacientes reportados por Kremens et al. (2003)(55) estavam vivos ao final do seguimento do estudo. Por fim, na série de casos de Yasui et al. (2015) (23), das 14 crianças acompanhadas, 10 estavam vivas após o tratamento.

Sobrevida livre de eventos

A sobrevida livre de eventos foi reportada apenas por um estudo incluído. No estudo ARET0321 de Dunkel et al. (2022)(51), ao final de três anos, 81% dos pacientes nos estágios II e III estavam vivos e sem eventos relacionados à doença, para os pacientes do estágio IVa, o percentual foi de 76,7%, enquanto para aqueles com estadiamento IVb foi de 14,2%. Os dados estão apresentados na tabela 1.

Resposta ao tratamento

A resposta ao tratamento foi mensurada através da RC, da RP e da avaliação do controle da doença nos estudos incluídos. Dunkel et al. (2022)(51) não apresentaram em seu estudo as informações sobre a resposta ao tratamento após o TCPH autogênico de sangue periférico, mostrando apenas quantas crianças permaneceram vivas. No estudo de Yasui et

al. (2015)(52), dentre as 14 crianças acompanhadas, 10 encontravam-se em remissão completa ao final do estudo. Por sua vez, Caselli et al. (2014)(53) acompanharam cinco crianças e, das duas que obtiveram RC e RP à quimioterapia de indução e realizaram o transplante, ambas tiveram remissão completa da doença.

No estudo da Alemanha realizado por Kremens et al. (2003)(55), das cinco crianças que foram submetidas ao TCPH autogênico de sangue periférico, quatro estavam em remissão completa ao final do estudo. Já na série de casos conduzida na Rússia, Sergeenko et al. (2022)(54) observaram que dos três pacientes, dois estavam em remissão completa da doença.

Em resumo, os estudos sugerem que, apesar das limitações inerentes ao delineamento (ausência de grupo comparador e reduzido tamanho de amostra), o tratamento de quimioterapia em altas doses, seguida de TCPH autogênico de sangue periférico, para pacientes portadores de Rb com doença extraocular pode proporcionar controle da doença, remissão e sobrevida prolongada, sobretudo no subgrupo com ausência de envolvimento do SNC. Os melhores desfechos foram observados em pacientes que alcançaram resposta completa ou parcial antes do transplante.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Recidiva

Dos cinco estudos incluídos, três apresentaram dados para recidiva. No estudo de Yasui et al. (2015)(52), quatro dos 14 pacientes apresentaram recidiva do Rb após a quimioterapia em altas doses seguidas de TCPH autogênico de sangue periférico durante o seguimento do estudo, dos quais três faleceram. Na série de casos de Kremens et al. (2003)(55), apenas um dos três pacientes teve recidiva após 10 meses da realização do TCPH, que foi tratada com cirurgia e quimioterapia e depois entrou em remissão.

Já no estudo ARET0321(51), três dos 10 pacientes dos estágios II e III apresentaram recidiva da doença (duas recidivas localizadas no SNC que ocorreram em cinco e 10 meses, e uma localizada nos ossos que ocorreu em seis anos). Duas crianças no estágio IVa tiveram recidiva, ambas no SNC em cinco e nove meses após o transplante. No grupo de pacientes do estágio IVb, 10 sofreram recidiva no SNC em uma mediana de tempo de seis meses (variação de 1 a 18 meses).

Toxicidade

Os dados sobre toxicidade foram apresentados em todos os estudos incluídos, sendo eventos adversos agudos ocorridos após a quimioterapia em altas doses e após o TCPH autogênico, até a enxertia hematológica. No estudo ARET0321 (51), o tratamento intensivo multimodal para Rb extraocular esteve associado a toxicidade elevada, com ocorrência frequente de eventos adversos graves (graus 3–5).

No estudo de Yasui et al. (2015)(52), das 14 crianças, nove apresentaram mucosite (graus 3 ou mais) e duas apresentaram doença veno-oclusiva. Na série de casos conduzida por Kremens et al. (2003)(55), todas as crianças apresentaram toxicidade, através dos seguintes sintomas: diarreia, mucosite (graus 3 e 4), febre, náuseas e vômito. As

três crianças acompanhadas no estudo de Sergeenko et al. (2022)(54) apresentaram neutropenia febril, mucosite e duas delas apresentaram enterocolite neutropênica. Todos os cinco pacientes acompanhados por Caselli et al. (2014)(53) tiveram mucosite grau 3, duas desenvolveram sepse e uma apresentou enterite.

De forma consistente entre os estudos incluídos, a quimioterapia em altas doses seguidas de TCPH autogênico de sangue periférico esteve associada a toxicidade hematológica e gastrointestinal. As toxicidades mais frequentemente observadas foram febre, infecções, diarreia, neutropenia profunda, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril, mucosite e enterocolite neutropênica com necessidade frequente de suporte clínico e monitorização hospitalar.

6.5. Certeza da evidência

Para a certeza da evidência dos estudos que avaliaram o TCPH autogênico de medula óssea foram avaliados os desfechos considerados críticos neste parecer (sobrevida global, SLE, recidiva, resposta ao tratamento e toxicidade). De modo geral, a certeza foi classificada como muito baixa para todos os desfechos, refletindo limitações importantes do corpo de evidência disponível e os rebaixamentos aplicados nos domínios do GRADE, conforme quadro 6.

Houve rebaixamento por risco de viés, uma vez que os estudos incluídos apresentam limitações metodológicas relevantes, especialmente no estudo de coorte, cujo risco de viés foi considerado elevado, incluindo potenciais vieses de seleção, confundimento e limitações inerentes a delineamentos não comparativos. Também foi aplicado rebaixamento por evidência indireta, devido à aplicabilidade parcial à pergunta PICO: os estudos são compostos de subgrupos clínicos com diferentes perfis de risco, de modo que há ausência de resultados estratificados para o subgrupo de maior interesse do parecer (doença extraocular e/ou recidivada). Foi aplicado ainda rebaixamento por inconsistência, considerando que houve mensuração divergente dos desfechos entre os estudos, com diferenças em definições operacionais e formas de aferição, limitando a comparabilidade direta e a síntese conjunta em alguns desfechos. Por fim, ocorreu rebaixamento por imprecisão, em razão do pequeno tamanho amostral e do baixo número de eventos, compatíveis com a raridade da condição, somados ao fato de a evidência ser baseada em estudos não comparativos e frequentemente apresentar ausência de medidas de precisão, resultando em elevada incerteza nas estimativas.

A certeza da evidência para os estudos que avaliaram o TCPH autogênico de sangue periférico, em todos os desfechos avaliados, foi classificada como muito baixa. No quadro 7 é apresentado o sumário dos resultados na forma narrativa a partir da abordagem do sistema GRADE. O rebaixamento dos estudos se deu principalmente em virtude da ausência de grupo comparador, juntamente com o reduzido tamanho da amostra, que trouxeram importante grau de incerteza para o conjunto da evidência.

O estudo ARET0321 (51) foi classificado no GRADE como estudo observacional, pois, embora se trate de um ensaio clínico, não houve randomização na alocação dos participantes. No sistema GRADE, apenas ensaios clínicos randomizados iniciam como evidência de alta certeza, enquanto estudos sem randomização são considerados observacionais e iniciam como baixa certeza da evidência. As quatro séries de caso (52–55) também tiveram risco de viés alto. O rebaixamento se

deu devido a não inclusão dos participantes de forma consecutiva e por não ter ficado claro se as séries de caso incluíram todos os pacientes, além do rebaixamento por imprecisão.

Relatório Preliminar

Quadro 6. Avaliação da certeza de evidência para estudos incluídos sobre TCPH autogênico de medula óssea

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
Sobrevida global										
1	Estudo observacional	muito grave ^a	não grave	muito grave ^b	grave ^c	nenhum	25	Sobrevida global de aproximadamente 72%	⊕○○○ Muito baixa ^{abc}	CRÍTICO
Sobrevida livre de eventos										
2	Estudo observacional	muito grave ^a	grave ^d	muito grave ^b	grave ^e	nenhum	29	Coorte: DFS 67,1% (EP 0,09); 17/25 vivos sem evidência de doença; seguimento mediano dos livres de doença 46 meses (8–74). Série de casos: 4/4 livres de eventos no último seguimento (EFS 46–80 meses desde diagnóstico metastático).	⊕○○○ Muito baixa ^{abde}	CRÍTICO
Recidivas										
1	Estudo observacional	muito grave ^a	não grave	muito grave ^b	grave ^e	nenhum	25	8/25 com recidiva (mediana 10 meses; 5–26), sendo 7 SNC e 1 órbita)	⊕○○○ Muito baixa ^{abe}	CRÍTICO
Resposta ao tratamento										
2	Estudo observacional	muito grave ^a	grave ^d	muito grave ^b	grave ^e	nenhum	29	Coorte: 8 pacientes avaliáveis, sendo 2 RC e 6 com doença estável; 17 pacientes já em RC antes do CARBOPEC. Série de casos: 4 pacientes livres de eventos na medula óssea, no tecido mole orbital, porém nos 2 pacientes com lesões hepáticas: 1 RC e 1 remissão parcial.	⊕○○○ Muito baixa ^{abde}	CRÍTICO
Toxicidade										

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
2	Estudo observacional	muito grave ^a	não grave	muito grave ^b	grave ^e	nenhum	29	Coorte: neutropenia grau IV mediana 14 dias (10–47) e trombocitopenia grau IV mediana 19 dias (11–39); febre em 25/25; 4 hemoculturas positivas; 1 infecção sistêmica grau IV por Candida; mucosite em 24/25; diarreia grau III em 14/25; ototoxicidade grau III/IV em 2/25. Série de casos: mucosite orofaríngea grau 4 em 4/4; 1/4 cistite hemorrágica grau 4.	⊕○○○ Muito baixa ^{abe}	CRÍTICO

Legenda: DFS – Disease-free Survival; ESF – Event-free Survival; SNC – Sistema Nervoso Central; RC – Remissão completa.

Explicações

a. Rebaixamento em dois níveis devido alto risco de viés avaliado pela ferramenta da JBI para estudo de coorte;

b. Rebaixamento em dois níveis devido população parcialmente divergentes da PICO (mistura de subgrupos e uso ocasional de células de sangue periférico) e à ausência de resultados estratificados para o subgrupo de interesse;

c. Rebaixamento em um nível devido estimativas adquiridas a partir de imagem por meio de software;

d. Rebaixamento em um nível devido mensurações dos desfechos ocorrerem de forma divergente entre os estudos;

e. Rebaixamento em um nível devido pequeno tamanho amostral e baixo número de eventos (condição rara), com evidência baseada em estudos não comparativos e ausência de medidas de precisão.

Quadro 7. Certeza de evidência para os estudos incluídos sobre TCPH autogênico de sangue periférico

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida global									
1	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	No estudo ARET0321(51), a SG em 3 anos para doença localmente avançada: 88,1% (IC 95% 66,6- 96,2); doença metastática sem envolvimento do SNC: 76,7% (IC 95% 54,6-89,1); e doença metastática com envolvimento do SNC: 12,3% (IC 95% 3,0-28,4).	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Sobrevida livre de eventos									
1	estudo observacional	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	No estudo ARET0321(51), a SLE em 1 ano para doença localmente avançada: 88,1% (IC 95% 66,6- 96,2); doença metastática sem envolvimento do SNC: 82,6% (IC 95% 61,0-92,9); e doença metastática com envolvimento do SNC: 28,3% (IC 95% 12,7- 46,2).	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	CRÍTICO
Recidiva									
3		grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Os estudos relataram baixas taxas de recidiva após o TCPH autogênico, sendo mais frequentes nos pacientes que apresentaram Rb metastático com envolvimento do SNC. No estudo ARET0321(51): 12 pacientes apresentaram recidiva da doença; na série de casos de Yasui et al. (2015)(52): 4 pacientes; no estudo de Caselli et al. (2014)(53): 1 paciente e no estudo de Kremens et al. (2003)(55): 1 paciente.	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	IMPORTANTE
Eventos adversos (toxicidade)									
5	estudo observacional	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Principais eventos adversos graves reportados: mucosite, neutropenia febril, distúrbios eletrolíticos, infecções e sepse. No estudo de Yasui et al. (2015)(52), no estudo de Kremens et al. (2003)(55), no de Sergeenko et al. (2022)(54) e no de Caselli et al. (2014)(53) todos os pacientes apresentaram ao menos uma toxicidade grau 3.	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	IMPORTANTE
Resposta ao tratamento									

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
4	estudo observacional	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	No estudo de Yasui et al. (2015)(52), 10 das 14 crianças apresentaram remissão completa. Caselli et al. (2014)(53) encontraram que as duas crianças que realizaram o TCPH apresentaram remissão da doença. Das cinco crianças do estudo de Kremens et al. (2003)(55), quatro estavam em remissão. No estudo de Sergeenko et al. (2022)(54), 2 das 3 crianças atingiram remissão completa da doença.	⊕○○○ Muito Baixa ^{b,c}	IMPORTANTE

a. No estudo ARET0321, o risco de viés foi classificado como alto no ROBINS-I devido à ausência de ajuste para as variáveis de confundimento e possível viés de sobrevivência, pois só realizaram o TCPH autogênico os pacientes que obtiveram resposta parcial ou resposta completa a quimioterapia de indução.

b. Pequeno tamanho amostral dos estudos e ausência de grupo comparador e de intervalos de confiança de 95% para a maioria dos desfechos.

c. Na ferramenta JBI, o risco de viés foi classificado como alto, pois não houve inclusão completa de participantes, além da inclusão dos participantes não ter ocorrido de forma consecutiva.

6.6. Evidências adicionais

Além dos estudos incluídos na síntese principal, foram identificadas publicações relevantes que descrevem o uso da intervenção avaliada na população estudada. Esses estudos não foram incluídos na síntese de evidências ou avaliação pelo GRADE por não permitirem a caracterização da intervenção, uma vez que parte deles utiliza intervenção mista (sem possibilidade de segregação entre células oriundas da medula óssea e do sangue periférico) e outra parte não informa a origem das células utilizadas no resgate. Assim, os achados a seguir são apresentados de forma narrativa, com finalidade de complementar a compreensão sobre resultados clínicos e de segurança reportados, sem substituir a evidência selecionada para a análise principal.

Intervenção mista

Nos dois estudos adicionais com intervenção mista, a fonte das células progenitoras hematopoéticas para o TCPH autogênico variou entre medula óssea, sangue periférico e, em menor proporção, uso combinado (medula + sangue periférico), o que dificulta isolar resultados específicos por fonte celular.

No estudo de Dunkel et al. (2010a)(56) foram incluídos oito pacientes tratados com TCPH autogênico. Quanto à origem das células, o artigo descreve coleta do sangue periférico em seis casos e da medula óssea em um caso. A evolução clínica mostrou alta gravidade: 1/8 paciente morreu por toxicidade durante a quimioterapia de indução e 2/8 pacientes apresentaram progressão/recidiva antes da quimioterapia em altas doses (aos 4 e 5 meses), não recebendo o regime de altas doses e evoluindo a óbito por doença. Assim, 5/8 completaram a etapa de quimioterapia em altas doses com TCPH autogênico, realizada em mediana de 6 meses após o diagnóstico do estágio 4b (variação 4–6 meses). Entre os tratados com altas doses, ocorreram 3/5 recidivas (aos 9, 12 e 14 meses do diagnóstico de doença no SNC; e 3, 7 e 10 meses após o TCPH autogênico), e a sobrevida mediana após recorrência/progressão foi de dois meses (variação 10 dias a 6 meses), com todas as recorrências no SNC. Ainda assim, 2/5 pacientes permaneceram vivos e livres de eventos, com seguimento de 40 e 101 meses.

No estudo de Dunkel et al. (2010b)(57) foram tratados 15 pacientes com quimioterapia de indução, TCPH autogênico e, em parte, radioterapia. A origem das células foi descrita de forma explícita: medula óssea (n=3), sangue periférico (n=10), ambos (n=1), e 1 paciente não teve coleta. Nos resultados, 13 receberam altas doses, sendo que 10 permaneceram livres de Rb em primeira remissão, com mediana do tempo de seguimento de 103 meses (variação 34–202), enquanto três recidivaram (duas no SNC e uma na mandíbula) e evoluíram a óbito. As estimativas em 5 anos foram as seguintes: sobrevida global de 67% (IC95% 38–85), SLD de 67% (IC95% 38–85) e SLE de 59% (IC95% 31–79). Com relação a segurança, o estudo informa ausência de óbitos por toxicidade, porém com toxicidades graves esperadas, tais como pancitopenia, febre e neutropenia, infecções, necessidade de hemotransfusão e mucosite.

Sem informação sobre origem das células

Duas evidências não apresentavam informações sobre a origem das células progenitoras utilizadas no transplante autogênico e, por esse motivo, são descritas a seguir apenas como complemento narrativo. No estudo de Rodriguez-Galindo et al. (2003)(58), uma série de casos, foram descritos quatro pacientes consecutivos com Rb metastático em osso e medula óssea, com diagnóstico de doença metastática 4 a 24 meses após enucleação. As idades ao diagnóstico foram 17, 27, 34 e 36 meses, e as idades no diagnóstico de metástase foram 24, 31, 39 e 60 meses. O artigo informa coleta de células progenitoras autogênicas após dois a quatro cursos de quimioterapia, porém sem especificar a fonte celular. Após dois cursos de quimioterapia e antes da coleta de células progenitoras autogênicas, houve resposta completa da doença medular em 4/4 (100%). Após TCPH, 2/4 permaneceram vivos sem evidência de doença, com seis e sete anos de seguimento, enquanto 2/4 apresentaram recidiva, predominantemente com acometimento do SNC: um caso com recidiva em SNC aos 38 meses e óbito aos 44 meses, e outro com recidiva em medula óssea/ovário aos 77 meses, seguida de recidiva em SNC aos 87 meses e óbito aos 88 meses. Quanto à segurança, os autores relatam mielossupressão moderada e episódios ocasionais de neutropenia febril, com um caso de sepse por *Candida albicans*, além de um caso de deficiência de hormônios do crescimento e tireoidiano atribuída à radioterapia de cabeça e pescoço.

No estudo de Sait et al. (2022)(59), uma coorte retrospectiva, foram incluídos 24 pacientes com Rb metastático estágio 4a submetidos ao TCPH autogênico. Entretanto, o artigo não informa se a fonte celular foi medula óssea ou sangue periférico, nem descreve método de coleta/mobilização. A amostra incluiu 11 meninas e 13 meninos, com mediana de dois anos de idade ao diagnóstico (0,1–7,4) e 3,7 anos no transplante (2,3–9,8), e mediana do tempo de seguimento pós-transplante de 6,3 anos (0,4–27,7). Os sítios metastáticos foram osso (n=20), medula óssea (n=20) e fígado (n=4). Na etapa de condicionamento, 24/24 receberam carboplatina + tiotepa e 23/24 receberam um terceiro agente (etoposídeo n=16 ou topotecano n=7); após o TCPH, 12 receberam radioterapia de campo envolvido para sítios ósseos e duas receberam radioterapia para fígado. O estudo reportou quatro recidivas em 1,1; 7,2; 9,3 e 12,6 meses pós-TCPH, com óbito por doença em todos, sendo os sítios de recidiva SNC (n=2), mandíbula (n=1) e recidiva multifocal (n=1). Entre os sobreviventes, 16 permaneceram livres de Rb, com mediana do tempo de seguimento de 7,1 anos (1,2–27,1), e a taxa estimada de SLD em 5 anos foi 76,4%. A SG estimada foi de 81% ± 8,6% em 5 anos e de 59,3% ± 12,4% em 10 anos, com menção a óbitos tardios por neoplasias secundárias (três osteossarcomas e um glioblastoma).

6.7. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência disponível sugere potencial benefício clínico da intervenção avaliada, com controle da doença de forma parcial nos pacientes e possibilidade de sobrevida prolongada em contextos de Rb de alto risco (extraocular/recidivado/metastático), seja em medula óssea ou em sangue periférico.

No TCPH de medula óssea, na coorte prospectiva, Namouni et al. (1997)(50) (n=25), foram observados 17/25 pacientes vivos sem evidência de doença no seguimento e uma DFS de 67,1% (EP 0,09), com platô aos 26 meses. Contudo,

as estimativas de sobrevida foram reportadas apenas para o conjunto tratado, sem estratificação específica para o subgrupo mais alinhado à PICO (n=19), o que implica evidência indireta. Na série de casos de Dunkel et al. (2000)(50) (n=4), todos os pacientes permaneceram livres de eventos no último seguimento reportado (46–80 meses desde o diagnóstico metastático), porém sem mensuração formal e com importante limitação pelo delineamento e tamanho amostral.

Já o TCPH autogênico de sangue periférico demonstrou possibilidade de controle da doença, remissão e redução de recidivas em pacientes com Rb extraocular, disseminado ou recidivado, em um cenário sem alternativas terapêuticas. Esses benefícios ocorrem principalmente quando o TCPH é realizado em contexto de RP ou RC pré-transplante e em subgrupos sem acometimento do SNC.

Em contrapartida, os efeitos indesejados são relevantes e consistentes com o perfil esperado do procedimento, com toxicidade aguda importante, sobretudo hematológica/infecciosa (neutropenia e trombocitopenia grau IV por períodos prolongados, febre e necessidade de antimicrobianos intravenosos) e gastrointestinal (mucosite e diarreia), além de eventos órgão-específicos reportados (ototoxicidade em subgrupo previamente exposto à cisplatina e cistite hemorrágica em caso isolado). Apesar disso, ambos os estudos relataram ausência de mortalidade por toxicidade, embora em amostras pequenas. Ademais, no estudo prospectivo, a recidiva ocorreu em 8/25, em mediana de 10 meses (5–26), com predomínio de SNC como primeiro sítio (sete casos), indicando risco de falha precoce e gravidade do padrão de recorrência.

Desta forma, o balanço entre benefícios e riscos não pode ser estabelecido com alta confiança, pois embora haja sinal de benefício (sobrevida/controle da doença) em uma condição grave e rara, esse potencial efeito desejado se contrapõe a uma toxicidade intensa e a um risco relevante de recidiva, particularmente no SNC. Considerando que a certeza da evidência foi julgada muito baixa para os principais desfechos (devido a delineamentos não comparativos, tamanho amostral pequeno, evidência indireta e imprecisão), conclui-se que o balanço entre efeitos desejados e indesejados permanece incerto, devendo ser interpretado com cautela no processo decisório.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A avaliação econômica foi conduzida com o objetivo de estimar a relação entre custos e desfechos em saúde associados ao uso do TCPH autogênico em comparação à quimioterapia convencional associada à radioterapia em pacientes de todas as idades com retinoblastoma extraocular ou recidivado.

Para avaliar os aspectos econômicos envolvidos na ampliação do uso de TCPH autogênico, propôs-se uma análise de custo-utilidade construída com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde(60). As características principais e pressupostos centrais do modelo construído são mencionados no **Quadro 8**.

Quadro 8. Resumo das principais características do modelo de avaliação econômica

Objetivos	Avaliar a custo-utilidade do transplante autogênico de células progenitoras hematopoéticas em pacientes de todas as idades com retinoblastoma extraocular ou recidivado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes de todas as idades com retinoblastoma extraocular ou recidivado, elegíveis ao transplante autogênico de células progenitoras hematopoéticas
Intervenção	Transplante autogênico de células progenitoras hematopoéticas proveniente de medula óssea ou de sangue periférico, modelados de forma agregada
Comparador	Quimioterapia convencional associada à radioterapia
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-utilidade
Estrutura do modelo	Árvore de decisão inicial seguida de modelo de Markov
Estados de saúde	Remissão sem complicação, remissão com complicação, recidiva e óbito
Duração dos ciclos	Ciclos trimestrais nos primeiros três anos e ciclos anuais após três anos.
Horizonte temporal	Horizonte de vida
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade
Moeda	Reais (R\$)
Taxa de desconto	Desconto de 5% ao ano para custos e desfechos em saúde
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: elaboração própria.

7.1. Métodos

População de estudo

Para a presente avaliação econômica, a população-alvo da avaliação econômica foi composta por pacientes com retinoblastoma extraocular ou recidivado após quimioterapia convencional, elegíveis ao TCPH autogênico. Embora a pergunta de pesquisa e a síntese de evidências clínicas tenham considerado pacientes de todas as idades, o modelo econômico foi iniciado com uma coorte pediátrica, em razão da ausência de dados na literatura que sustentem a indicação e a parametrização do transplante autogênico para retinoblastoma refratário em pacientes adultos.

A coorte modelada representa, portanto, pacientes pediátricos com doença de maior complexidade e risco clínico, caracterizada por extensão extraocular ou recidiva após o tratamento inicial. Trata-se de um grupo com prognóstico desfavorável, potencial necessidade de terapia de resgate e condição clínica compatível com tratamento intensivo, incluindo eventual elegibilidade ao TCPH autogênico.

Esse recorte também é coerente com o perfil epidemiológico do retinoblastoma, neoplasia predominantemente diagnosticada na infância. Assim, os parâmetros de efetividade, segurança, utilidade e custos foram selecionados, sempre que possível, a partir de estudos conduzidos em crianças com retinoblastoma avançado, extraocular ou recidivado. Na

ausência de dados específicos, foram utilizadas evidências provenientes de populações pediátricas com condições oncológicas ou terapêuticas análogas.

Estrutura do modelo econômico

Foi desenvolvido um modelo híbrido, composto por uma árvore de decisão inicial seguida de modelo de Markov. A árvore de decisão foi utilizada para representar os eventos imediatos associados ao tratamento inicial, incluindo a ocorrência de complicações agudas, resposta inicial ao tratamento, recidiva precoce e óbito.

No braço do TCPH autogênico, a árvore de decisão (**Figura 1**) considerou inicialmente a possibilidade de o paciente apresentar ou não complicação aguda relacionada ao transplante. Em seguida, os pacientes poderiam evoluir para óbito relacionado ao procedimento ou para pega do enxerto. Neste modelo, o estado de pega do enxerto foi utilizado para caracterizar a recuperação hematológica após o TCPH, isto é, a retomada da hematopoese após a infusão das células progenitoras, permitindo que o paciente sobrevivesse ao período inicial do transplante e fosse encaminhado ao modelo de Markov no estado de remissão. No braço da quimioterapia convencional, a árvore de decisão considerou a ocorrência ou não de complicações agudas relacionadas ao tratamento. A partir desses ramos, os pacientes poderiam evoluir para remissão, recidiva ou óbito.

Após a etapa inicial, os pacientes ingressaram em um modelo de Markov (**Figura 2**) com quatro estados de saúde: remissão sem complicação, remissão com complicação, recidiva e óbito. O estado de remissão com complicação foi utilizado para representar episódios de reinternação por complicações tardias ou infecções graves relacionadas ao tratamento ou à imunossupressão. O estado de óbito foi considerado absorvente. Os ciclos do modelo foram trimestrais nos primeiros três anos, período de maior risco de recidiva e de complicações relacionadas ao tratamento, e anuais após três anos, a fim de representar o acompanhamento de longo prazo dos sobreviventes.

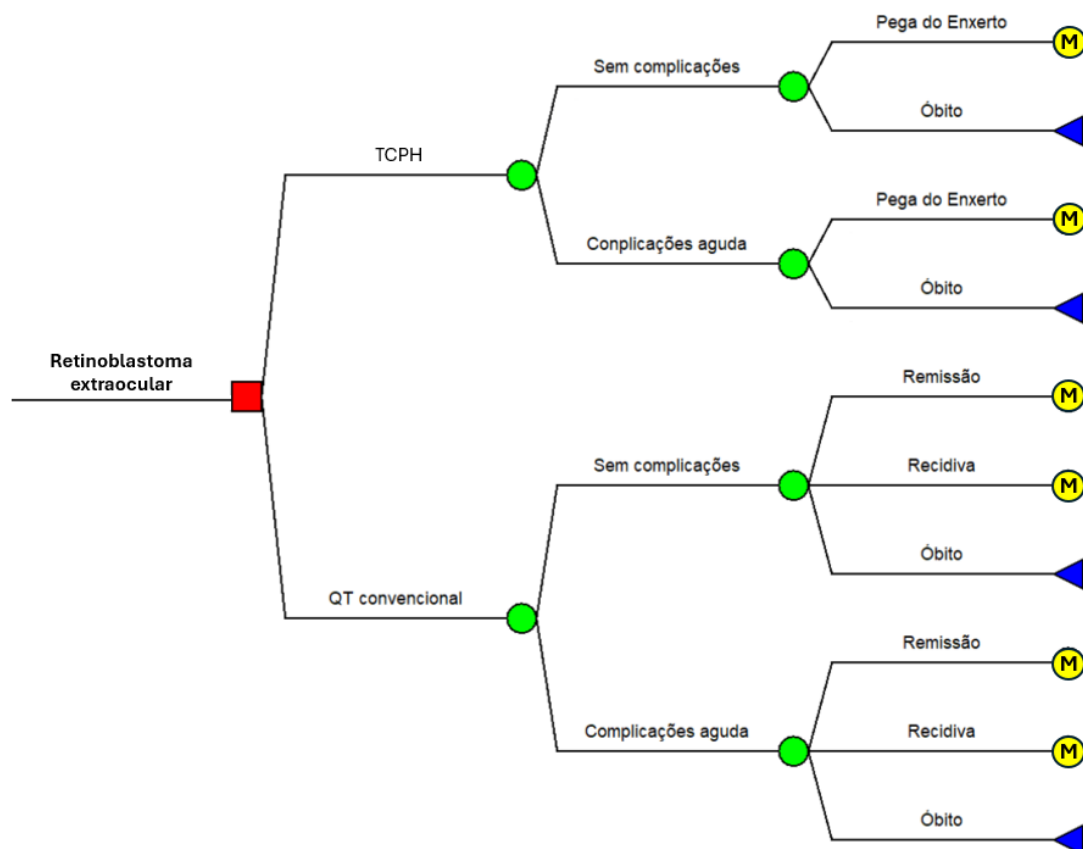


Figura 1. Árvore de decisão para avaliação de custo-utilidade do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênicas para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado
Fonte: elaboração própria.

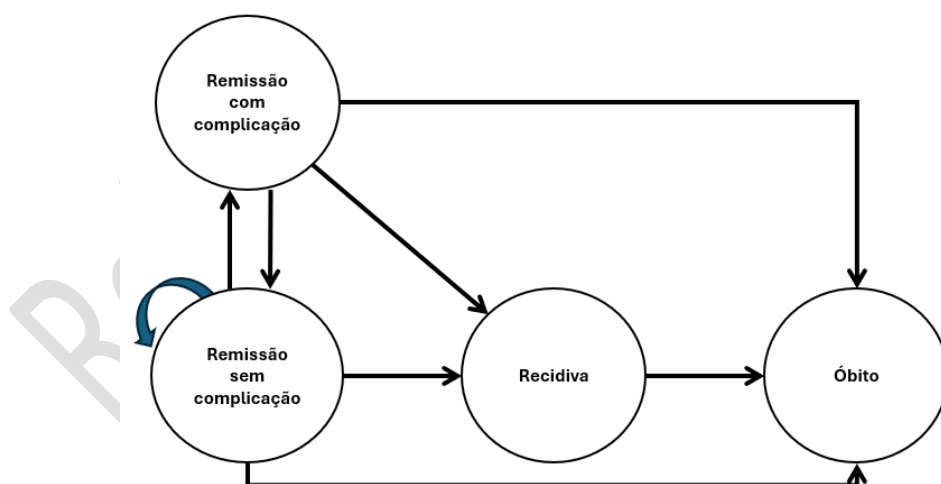


Figura 2. Modelo de Markov para avaliação de custo-utilidade do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênicas para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado
Fonte: elaboração própria.

Intervenção e comparador

A intervenção avaliada foi o TCPH autogênico, incluindo as etapas de mobilização, coleta, condicionamento, infusão, internação hospitalar, acompanhamento pós-transplante e manejo de intercorrências. Para fins de modelagem,

assumiu-se que o TCPH autogênico de medula óssea e o TCPH autogênico de sangue periférico apresentam desfechos clínicos equivalentes para a população avaliada. Assim, os resultados de efetividade, segurança e custos foram modelados de forma agregada para TCPH autogênico, independentemente da fonte celular utilizada.

O comparador foi a quimioterapia convencional associada à radioterapia, definida como a estratégia disponível no SUS para manejo sistêmico de pacientes com retinoblastoma extraocular ou recidivado, associada aos cuidados de suporte, exames de acompanhamento, tratamento de complicações e manejo de recidiva, conforme aplicável.

Desfechos em saúde

Os desfechos de saúde considerados foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). As estimativas de utilidade foram atribuídas aos estados de saúde do modelo e aos períodos de tratamento inicial.

Para a árvore de decisão, foram consideradas utilidades específicas para a fase aguda do transplante, quimioterapia convencional sem complicações, complicações agudas e internação em UTI, quando aplicável. No modelo de Markov, foram consideradas utilidades para os estados de remissão sem complicação, remissão com complicação, recidiva e óbito. As perdas de qualidade de vida associadas a complicações agudas ou tardias foram aplicadas de forma ponderada pela duração média do evento, de modo a evitar a atribuição da desutilidade ao ciclo completo quando o evento representava apenas parte do período modelado.

As probabilidades de transição e os valores de utilidade propostos estão discriminados no **Quadro A6**.

Estimativa de recursos e custos

Foram considerados apenas custos médicos diretos, sob a perspectiva do SUS. Os custos foram estimados a partir dos procedimentos registrados no SIGTAP e de bases administrativas do SUS, quando aplicável.

Para fins de custeio, os procedimentos 05.05.01.007-0 — Transplante autogênico de células-tronco hematopoéticas de medula óssea e 05.05.01.008-9 — Transplante autogênico de células-tronco hematopoéticas de sangue periférico foram modelados de forma agregada, uma vez que apresentam o mesmo valor de ressarcimento no SIGTAP. Assim, a escolha entre as duas fontes celulares não altera o custo unitário do procedimento principal de transplante no modelo. Para os componentes de custo relacionados à mobilização e coleta de células progenitoras, adotou-se como referência o uso de sangue periférico como fonte do enxerto, considerando sua predominância nas evidências disponíveis e na prática assistencial. Essa premissa é sustentada pelo protocolo ARET0321, em que 95,4% dos pacientes com retinoblastoma utilizaram sangue periférico, e por dados de mundo real dos centros públicos brasileiros reportados por Simione et al. (2026) (61), nos quais o sangue periférico foi utilizado em 99,2% dos transplantes autólogos realizados no SUS.

Foram incluídos custos relacionados à quimioterapia convencional, mobilização de células progenitoras pré-transplante, TCPH, acompanhamento pós-transplante, tratamento de intercorrências imediatas e tardias, internação em unidade de terapia intensiva, exames laboratoriais e de imagem, radioterapia, suporte hematológico, nutrição parenteral e manejo de complicações. Os custos e a utilização de recursos propostos para o modelo estão discriminados no **Quadro A7**.

Horizonte temporal e taxas de desconto

Foi adotado horizonte de vida, considerando que o retinoblastoma é uma neoplasia pediátrica potencialmente curável e que diferenças em sobrevida e qualidade de vida podem se acumular ao longo de muitos anos.

Foram aplicadas taxas de desconto de 5% ao ano para custos e desfechos em saúde, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde(60).

Pressupostos do modelo

Foram adotados pressupostos estruturais e paramétricos para viabilizar a modelagem econômica, considerando a escassez de dados específicos para pacientes com retinoblastoma extraocular ou recidivado submetidos ao TCPH. Além das características descritas acima, foram adotados os seguintes pressupostos:

- a) Na árvore de decisão inicial, os pacientes submetidos ao TCPH autogênico poderiam evoluir com ou sem complicações agudas relacionadas ao procedimento. Nos pacientes com complicação aguda, assumiu-se necessidade de internação em UTI, com aplicação de probabilidade específica de mortalidade após admissão em terapia intensiva. Nos pacientes que sobrevivessem ao período inicial, considerou-se que a pega do enxerto ocorreria de forma bem-sucedida, não sendo modelado um estado específico de falha primária de enxertia. Assim, pacientes com pega do enxerto foram considerados em remissão ao ingressar no modelo de Markov.
- b) No braço comparador, os pacientes tratados com quimioterapia convencional poderiam apresentar ou não complicações agudas, representadas por eventos como toxicidade hematológica grave, neutropenia febril, infecção ou sepse. Na ausência de dados nacionais precisos sobre a distribuição das linhas de tratamento em retinoblastoma extraocular ou recidivado, assumiu-se que a maior parte dos pacientes receberia quimioterapia de segunda linha ou de resgate. No caso-base, considerou-se que 80% dos pacientes receberiam quimioterapia de segunda linha e 20% quimioterapia de terceira linha. Para a fase ativa do grupo controle, assumiu-se duração máxima de seis ciclos de quimioterapia convencional.

- c) As complicações agudas associadas ao TCPH ou à quimioterapia convencional foram capturadas exclusivamente na árvore de decisão inicial. Dessa forma, esses eventos não foram novamente contabilizados nos estados do modelo de Markov, evitando dupla contagem de custos, desutilidades e mortalidade. O estado de remissão com complicação no Markov foi reservado para eventos tardios, como reinternações por infecção grave, toxicidade tardia ou intercorrência clínica relacionada à imunossupressão.
- d) Após a árvore de decisão, os pacientes que atingiram remissão ingressaram no modelo de Markov no estado de remissão sem complicação. Pacientes que apresentassem complicações tardias poderiam transitar para o estado de remissão com complicação e, caso sobrevivessem ao evento e não apresentassem recidiva, retornariam ao estado de remissão sem complicação no ciclo subsequente. Assumiu-se que complicações infecciosas ou tóxicas tardias não modificariam diretamente a probabilidade intrínseca de recidiva tumoral; portanto, a probabilidade de recidiva foi considerada igual nos estados de remissão com e sem complicação.
- e) Nos primeiros três anos, o modelo utilizou ciclos trimestrais, por representar o período de maior risco de recidiva e de complicações clínicas relevantes e por corresponder ao horizonte para o qual havia maior disponibilidade de dados. Após esse período, assumiu-se um ponto de cura operacional, com mudança para ciclos anuais. A partir desse ponto, os pacientes em remissão deixaram de transitar para recidiva ou complicação tardia, sendo permitida apenas a transição para óbito, conforme tábuas de mortalidade da população brasileira, ajustadas por razão de mortalidade padronizada para sobreviventes de câncer pediátrico.
- f) Para pacientes no estado de recidiva, assumiu-se elevada mortalidade em curto prazo, considerando o prognóstico desfavorável da progressão do retinoblastoma após tratamento intensivo. A probabilidade de transição de recidiva para óbito foi estimada a partir da sobrevida mediana reportada em pacientes com progressão após quimioterapia em altas doses e TCPH autogênico.
- g) As utilidades atribuídas aos estados de saúde foram selecionadas priorizando populações pediátricas, tumores sólidos infantis e contextos de transplante ou tratamento oncológico intensivo. Na ausência de dados específicos para retinoblastoma refratário, foram utilizados proxies provenientes de estudos em neuroblastoma de alto risco, leucemia mieloide aguda, oncologia pediátrica geral e condições associadas à imunossupressão ou infecção grave. Para ciclos com complicação e internação, as utilidades foram ponderadas pela duração média do evento, evitando atribuir a perda de qualidade de vida ao ciclo completo quando a internação representava apenas parte do período modelado.
- h) Os custos foram estimados sob a perspectiva do SUS, considerando apenas custos médicos diretos. Foram incluídos custos de quimioterapia, TCPH autogênico, acompanhamento pós-transplante, tratamento de intercorrências, UTI, exames laboratoriais, ressonância magnética, radioterapia, fotobiomodulação, fator

estimulante de colônias, nutrição parenteral e consultas especializadas. Não foram considerados custos indiretos, transporte, hospedagem, perda de produtividade dos cuidadores ou outros custos sociais.

- i) No braço comparador, assumiu-se uso individualizado de radioterapia de olhos e anexos, aplicada apenas a uma fração dos pacientes, conforme dados observacionais de coortes brasileiras. Assim, o custo da radioterapia foi ponderado pela proporção estimada de utilização, em vez de ser atribuído a toda a coorte.
- j) Nos estados de acompanhamento em remissão, foram considerados custos de consultas médicas especializadas, exames laboratoriais para monitoramento de função renal e hepática e ressonância magnética de crânio. Durante os primeiros três anos, assumiu-se maior intensidade de acompanhamento, com os custos de exames anuais distribuídos nos ciclos trimestrais. Após três anos, foi considerado seguimento menos intensivo, com consultas periódicas e ressonância magnética em menor frequência, além de custos relacionados ao acompanhamento de longo prazo de sobreviventes.
- k) Para o estado de recidiva, assumiu-se maior intensidade de uso de recursos, incluindo acompanhamento especializado, ressonância magnética, exames laboratoriais, tratamento clínico do paciente oncológico, manejo de intercorrências, quimioterapia de terceira linha e fotobiomodulação para mucosite. Esse estado foi modelado como de alto custo e elevada letalidade, compatível com o prognóstico desfavorável da doença recorrente após tratamento intensivo.
- l) O óbito foi considerado estado absorvente, sem custos ou utilidades adicionais em sua ocorrência.

Análise de sensibilidade

A incerteza dos parâmetros foi avaliada por meio de análise de sensibilidade determinística univariada e análise de sensibilidade probabilística. Foram utilizados, quando disponíveis, os limites inferior e superior dos intervalos de confiança de 95% estimados na síntese de evidências clínicas. Para os componentes de custo, adotou-se, sempre que possível, a variação entre os menores e maiores valores identificados nas fontes de dados utilizadas para cada item. Na ausência de informações suficientes para estimar a distribuição ou a amplitude empírica de variação do parâmetro, a variável foi oscilada em $\pm 20\%$ em relação ao valor do caso-base, definindo-se, assim, os limites inferior e superior da análise. Essa premissa foi aplicada especialmente aos parâmetros sem medidas de dispersão, intervalos de confiança ou estimativas alternativas disponíveis. Os parâmetros, as estimativas pontuais e suas variações estão descritos nos **Quadros A6 e A7**.

7.2. Resultados

Conforme apresentado no **Quadro 9**, o custo médio por paciente tratado com TCPH autogênico foi de R\$ 33.139,89, enquanto o custo médio no grupo tratado com quimioterapia convencional foi de R\$ 15.780,25. Assim, o custo incremental da intervenção foi de R\$ 17.359,64.

Em relação aos desfechos em saúde, o transplante resultou em 11,68 AVAQ, em comparação a 6,54 AVAQ no grupo tratado com quimioterapia convencional. O ganho incremental foi de 5,14 AVAQ, resultando na razão de custo-utilidade incremental de R\$ 3.374,76 por AVAQ ganho.

Quadro 9. Razão de custo-utilidade incremental do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado

Estratégia	Custo	AVAQ	Custo incremental	Utilidade Incremental	RCUI
Quimioterapia convencional associada à radioterapia	R\$ 15.780,25	6,54			
Transplante de células progenitoras hematopoéticas	R\$ 33.139,89	11,68	R\$ 17.359,64	5,14	R\$ 3.374,76

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais influenciaram a razão de custo-utilidade incremental foram o custo do transplante, a probabilidade de recidiva após quimioterapia convencional, a taxa de desconto aplicada no modelo e a utilidade no estado de remissão após três anos. As variações desses parâmetros aos limites inferior e superior estabeleceram um intervalo de RCUI de R\$ 2.481,72 a R\$ 4.267,79 (**Figura 3 e Quadro A8**).

Na análise de sensibilidade probabilística, 100% das simulações se localizaram no quadrante de maior custo e maior efetividade. A probabilidade de a intervenção ser custo-efetiva foi de 100% considerando o limiar de disposição a pagar de R\$ 40.000,00 por AVAQ (**Figura 4**).

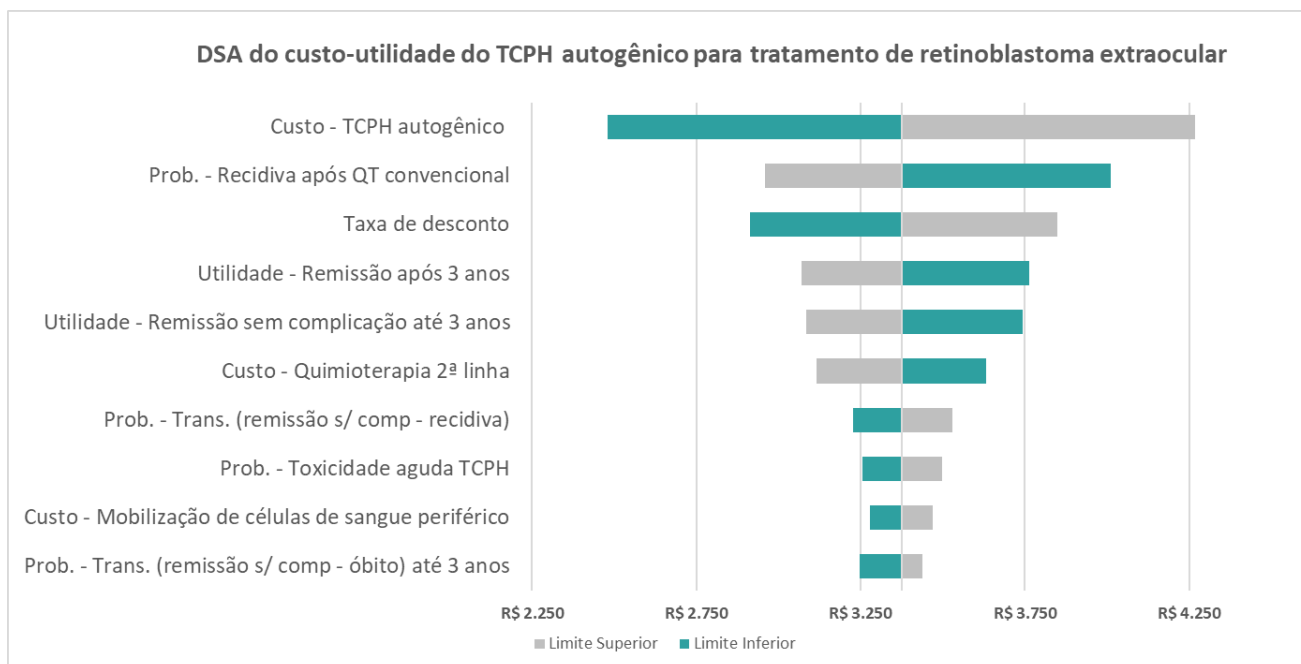


Figura 3. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística univariada com os parâmetros de maior impacto na RCUI
 Fonte: elaboração própria.

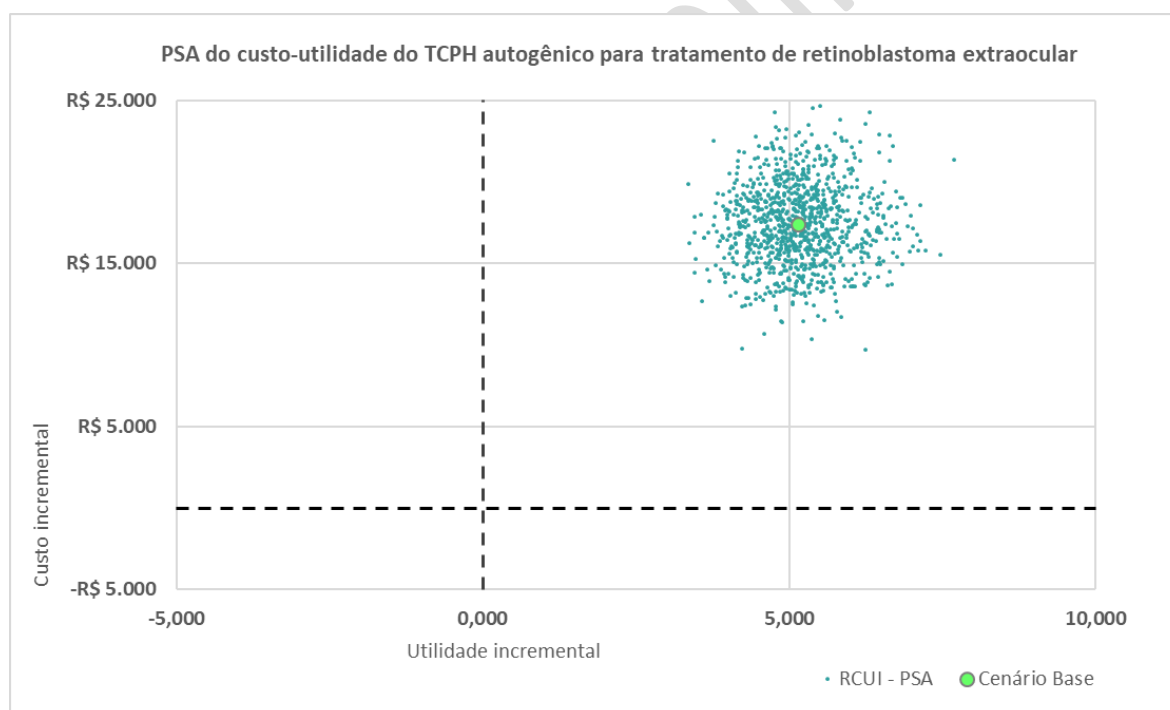


Figura 4. Plano de custo-utilidade incremental da análise de sensibilidade probabilística
 Fonte: elaboração própria.

7.3. Limitações da Avaliação Econômica

A principal limitação da avaliação econômica decorre da escassez de evidências clínicas específicas para pacientes com retinoblastoma extraocular ou recidivado submetidos ao TCPH autogênico. Parte dos parâmetros de efetividade,

utilidade e complicações foi obtida de estudos com populações análogas, incluindo pacientes com retinoblastoma avançado, oncologia pediátrica, neuroblastoma de alto risco e TCPH.

Outra limitação relevante refere-se à heterogeneidade dos estudos utilizados para parametrização do modelo. As fontes disponíveis variam quanto ao estágio da doença, tratamento prévio, definição de resposta, definição de recidiva, gravidade clínica e contexto assistencial. Em alguns casos, os estudos reportaram sobrevida ou sobrevida livre de eventos, mas não apresentaram diretamente as probabilidades mutuamente exclusivas necessárias para a árvore de decisão.

Além disso, as estimativas de utilidade específicas para retinoblastoma refratário são limitadas. Por esse motivo, foram utilizados valores provenientes de estudos em oncologia pediátrica, sobreviventes de tumores sólidos tratados com transplante e estados análogos de imunossupressão ou complicação infecciosa. Essa abordagem aumenta a incerteza em torno dos AVAQ estimados e por isso os resultados devem ser interpretados considerando a população efetivamente elegível ao transplante autogênico no SUS, a disponibilidade de centros habilitados, a capacidade instalada para realização do procedimento e a variabilidade na prática clínica. Essas incertezas foram exploradas por meio de análises de sensibilidade e de cenários alternativos.

8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário foi conduzida com o objetivo de estimar as consequências financeiras da incorporação do TCPH autogênico para pacientes de todas as idades com retinoblastoma extraocular ou recidivado após quimioterapia convencional, sob a perspectiva do SUS. O horizonte temporal adotado foi de cinco anos, de 2027 a 2031, conforme as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde(62). A principais características da AIO estão listadas no **Quadro 10**.

Quadro 10. Resumo das principais características da análise de impacto orçamentário

Objetivos	Estimar o impacto orçamentário da incorporação do transplante autogênico de células progenitoras hematopoéticas em pacientes com retinoblastoma extraocular ou recidivado após quimioterapia convencional
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
População-alvo	Pacientes de todas as idades com retinoblastoma extraocular ou recidivado, elegíveis ao transplante autogênico de células progenitoras hematopoéticas
Intervenção	Transplante autogênico de células progenitoras hematopoéticas proveniente de medula óssea ou de sangue periférico, modelados de forma agregada
Comparador	Quimioterapia convencional associada à radioterapia
Tipo de avaliação econômica	Análise de impacto orçamentário
Horizonte temporal	5 anos
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)

8.1. Métodos

População e difusão da tecnologia

A população elegível foi estimada por duas abordagens: um cenário principal, baseado em demanda aferida no SUS, e um cenário alternativo, baseado em método epidemiológico.

No cenário principal, utilizou-se a demanda aferida a partir dos dados do Sistema de Informação Ambulatorial SIA/SUS. Foram considerados pacientes únicos identificados em registros de procedimentos de quimioterapia de câncer na infância e adolescência, filtrados pelo CID C69, correspondente às neoplasias malignas do olho e anexos. Para representar a população potencialmente elegível ao TCPH autogênico, foram considerados os pacientes que receberam quimioterapia de 2ª ou 3ª linha, por serem compatíveis com tratamento de resgate em contexto de doença recidivada, refratária ou de maior complexidade clínica. A projeção foi realizada a partir da média dos três anos completos mais recentes, de 2023 a 2025, resultando em 25 pacientes elegíveis por ano (**Quadro 11**).

Quadro 11. População estimada de pacientes elegíveis ao transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário principal, por demanda aferida

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031	Total (2027 a 2031)
População elegível - pacientes com retinoblastoma extraocular ou recidivado	25	25	25	25	25	-
Taxa de difusão da tecnologia	50%	60%	70%	80%	90%	-
População efetiva submetida ao TCPH	13	15	18	20	23	89

Fonte: elaboração própria a partir de dados do Sistema de Informação Ambulatorial – SIA/SUS.

No cenário alternativo, adotou-se método epidemiológico. Considerou-se a população brasileira de crianças de 0 a 4 anos de 12.704.860 habitantes(63), e a incidência bruta combinada de retinoblastoma no Brasil de 7,02 casos por milhão de crianças de 0 a 4 anos, conforme estudo de base populacional de Barbosa et al (2022)(64). A partir desses dados, estimou-se aproximadamente 89 casos incidentes de retinoblastoma por ano nessa faixa etária. Aplicando-se a proporção de 20% de retinoblastoma extraocular, observada em um centro terciário brasileiro(65), obteve-se uma população elegível alternativa de 18 pacientes por ano (**Quadro 12**).

Quadro 12. População estimada de pacientes elegíveis ao transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário alternativo, pelo método epidemiológico

Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031	Total (2027 a 2031)
População elegível - pacientes com retinoblastoma extraocular ou recidivado	18	18	18	18	18	-
Taxa de difusão da tecnologia	50%	60%	70%	80%	90%	-
População efetiva submetida ao TCPH	9	11	13	15	17	65

Fonte: elaboração própria a partir de dados Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Barbosa et al. (2022) e Gianotti Antoneli et al. (2003).

A difusão da tecnologia foi modelada por meio de participação progressiva do TCPH autogênico entre os pacientes elegíveis. Assumiu-se a difusão inicial dos procedimentos de 50% no primeiro ano, com incremento anual de 10 pontos percentuais, alcançando 90% no quinto ano.

Recursos e custos

Os recursos e custos da análise de impacto orçamentário foram estimados a partir das mesmas variáveis clínicas e econômicas utilizadas no modelo de custo-utilidade, considerando os custos médicos diretos associados ao tratamento inicial, acompanhamento, complicações agudas, remissão, recidiva, complicações tardias e óbito, conforme discriminado no **Quadro A7**.

Para cada estratégia, foi calculado o custo médio anual por paciente nos cinco primeiros anos após a entrada no modelo (**Quadro 13**). Esse custo foi ponderado pela proporção de pacientes em cada estado de saúde ao longo do tempo, permitindo incorporar a distribuição esperada dos pacientes entre os estados em cada ano da análise.

O impacto orçamentário incremental anual foi calculado considerando a entrada de novos pacientes elegíveis a cada ano, a taxa de difusão do TCPH autogênico e o custo correspondente ao ano de acompanhamento de cada coorte. No cenário de referência, todos os pacientes permaneceram em quimioterapia convencional; no cenário de incorporação, uma proporção crescente passou a receber TCPH autogênico, conforme a curva de difusão adotada.

Quadro 13. Custo médio anual de tratamento por paciente no cenário de referência e na ampliação do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário principal

Ano após entrada no modelo	Custo médio por paciente – quimioterapia associada a radioterapia	Custo médio por paciente – transplante autogênico
Ano 1	R\$ 13.958,39	R\$ 29.435,51
Ano 2	R\$ 814,35	R\$ 1.504,98

Ano 3	R\$ 700,90	R\$ 1.344,51
Ano 4	R\$ 124,93	R\$ 239,81
Ano 5	R\$ 112,39	R\$ 215,74

Fonte: elaboração própria.

Pressupostos utilizados no modelo

Foram mantidos, para a análise de impacto orçamentário, os pressupostos clínicos, estruturais e de uso de recursos adotados na análise de custo-utilidade. Especificamente para a AIO, além das características do modelo discriminadas acima, foram adotados os seguintes pressupostos:

- A população elegível foi mantida constante ao longo dos cinco anos do horizonte temporal, em razão da baixa frequência da condição, da variabilidade anual observada nos registros administrativos e da ausência de evidência robusta para projetar tendência de crescimento ou redução no período analisado.
- Não foram considerados custos adicionais de implementação, capacitação, expansão de infraestrutura ou habilitação de novos centros transplantadores, assumindo-se utilização da capacidade instalada do SUS.

Análise de sensibilidade

A incerteza da análise de impacto orçamentário foi avaliada por meio de análise de sensibilidade determinística e análise de cenários. Na análise de sensibilidade determinística, os principais parâmetros de custo foram variados individualmente de acordo com os limites inferior e superior disponíveis. Quando aplicável, utilizaram-se os limites dos intervalos de confiança de 95% estimados na síntese de evidências clínicas. Para os componentes de custo, adotou-se, sempre que possível, a variação entre os menores e maiores valores identificados nas fontes utilizadas. Na ausência de informações suficientes para estimar a distribuição ou a amplitude de variação do parâmetro, aplicou-se, por premissa, oscilação de $\pm 20\%$ em relação ao valor do caso-base.

Na análise de cenários, foram comparadas duas estimativas de população elegível: o cenário principal por demanda aferida, com 25 pacientes por ano, e o cenário alternativo epidemiológico, com 18 pacientes por ano. Ambos utilizaram a mesma curva de difusão da tecnologia, com difusão do TCPH crescente de 50% a 90% entre 2027 e 2031.

8.2. Resultados

A partir dos pressupostos adotados no modelo, estimou-se no cenário principal, baseado em demanda aferida, população elegível de 25 pacientes por ano (**Quadro 14**). Nesse cenário, calculou-se o impacto orçamentário incremental de R\$ 201.202,58 no primeiro ano, chegando a R\$ 384.438,12 no quinto ano. Considerando a difusão progressiva do TCPH

autogênico, 89 pacientes seriam tratados com essa tecnologia ao longo de cinco anos com impacto orçamentário acumulado no período de R\$ 1.457.211,66.

Quadro 14. Quantidade de pacientes e impacto orçamentário incremental em cinco anos da ampliação do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário principal, calculado por demanda aferida

Grupo de tratamento	Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031	Total (2027 a 2031)
Cenário de Referência							
Quimioterapia associada a radioterapia	Novos tratamentos	25	25	25	25	25	-
	Em seguimento	11	21	30	39	47	-
	Óbitos anuais	14	15	16	16	16	-
	Custo	R\$ 348.959,69	R\$ 369.318,35	R\$ 386.840,74	R\$ 389.964,09	R\$ 392.773,89	R\$ 1.887.856,77
Ampliação do Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas Autogênico							
Transplante autogênico	Novos transplantes	13	15	18	20	23	-
	Em seguimento	11	23	36	50	66	-
	Óbitos anuais	2	3	5	6	7	-
	Custo no grupo transplantado	R\$ 382.661,62	R\$ 461.097,32	R\$ 569.892,42	R\$ 639.084,93	R\$ 737.719,20	R\$ 2.790.455,48
Não transplantados: quimioterapia associada a radioterapia	Novos tratamentos	12	10	7	5	2	-
	Em seguimento	5	9	11	13	13	-
	Óbitos anuais	7	6	5	4	2	-
	Custo no grupo não transplantado	R\$ 167.500,65	R\$ 149.356,03	R\$ 114.262,93	R\$ 84.000,53	R\$ 39.492,82	R\$ 554.612,96
Custo total do cenário de ampliação		R\$ 550.162,27	R\$ 610.453,35	R\$ 684.155,35	R\$ 723.085,45	R\$ 777.212,01	R\$ 3.345.068,44
Impacto orçamentário incremental		R\$ 201.202,58	R\$ 241.135,00	R\$ 297.314,60	R\$ 333.121,36	R\$ 384.438,12	R\$ 1.457.211,66

Fonte: elaboração própria.

A análise de sensibilidade univariada verificou que os parâmetros que mais impactaram o modelo foram os custos do transplante e da quimioterapia, a quantidade de pacientes elegíveis ao tratamento de resgate e a probabilidade de transição do estado recidiva para óbito, com limites inferior e superior da análise de sensibilidade determinística oscilando de R\$ 1.048.367,38 a R\$ 1.866.055,95 (**Figura 5 e Quadro A9**).

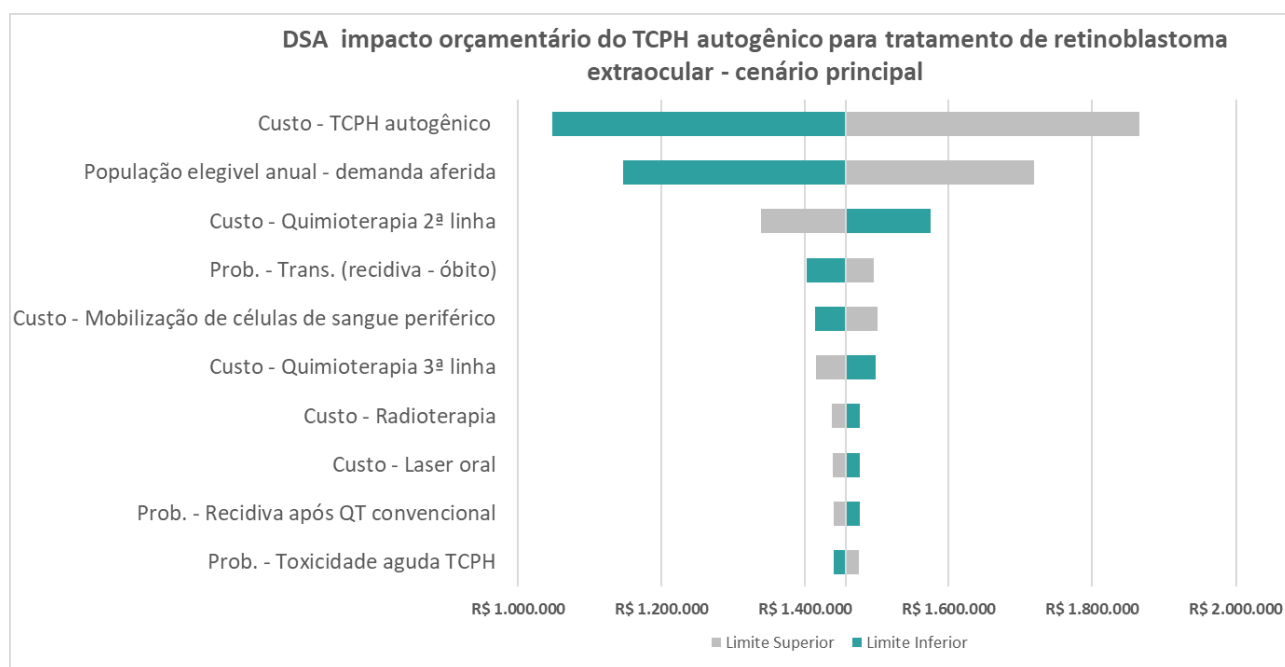


Figura 5. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística univariada com os parâmetros de maior impacto no impacto orçamentário acumulado em cinco anos
Fonte: elaboração própria.

No cenário alternativo, com população calculada pelo método epidemiológico, estimou-se a população elegível de 18 pacientes por ano (**Quadro 15**). Nesse cenário, calculou-se o impacto orçamentário incremental de R\$ 134.085,59 no primeiro ano, chegando a R\$ 241.354,06 no quinto ano. Considerando a difusão progressiva do TCPH autogênico, 63 pacientes seriam tratados com essa tecnologia ao longo de cinco anos com impacto orçamentário acumulado no período de R\$ 938.599,11.

Quadro 15. Custo anual, quantidade de pacientes em seguimento e impacto orçamentário incremental em cinco anos da ampliação do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado no cenário alternativo, pelo método epidemiológico

Grupo de tratamento	Parâmetros	2027	2028	2029	2030	2031	Total (2027 a 2031)
Cenário de Referência							
Quimioterapia associada a radioterapia	Novos tratamentos	18	18	18	18	18	-
	Em seguimento	8	15	22	28	34	-
	Óbitos anuais	10	11	12	12	12	-
	Custo	R\$ 251.250,98	R\$ 265.909,21	R\$ 278.525,34	R\$ 280.774,15	R\$ 282.797,20	R\$ 1.359.256,87
Ampliação do Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas Autogênico							
Transplante autogênico	Novos transplantes	9	11	13	15	17	-
	Em seguimento	8	16	26	36	48	-
	Óbitos anuais	1	2	4	4	5	-
	Custo no grupo transplantado	R\$ 264.919,58	R\$ 337.335,38	R\$ 411.316,93	R\$ 478.045,22	R\$ 545.036,51	R\$ 2.036.653,62

Não transplantados: quimioterapia associada a radioterapia	Novos tratamentos	9	7	5	3	1	-
	Em seguimento	4	7	8	9	9	-
	Óbitos anuais	5	4	4	2	1	-
	Custo no grupo não transplantado	R\$ 125.625,49	R\$ 105.037,83	R\$ 81.800,42	R\$ 51.977,57	R\$ 21.791,97	R\$ 386.233,28
Custo total do cenário		R\$ 390.545,07	R\$ 442.373,21	R\$ 493.117,36	R\$ 530.022,79	R\$ 566.828,48	R\$ 2.422.886,91
Impacto orçamentário incremental		R\$ 139.294,09	R\$ 176.464,00	R\$ 214.592,02	R\$ 249.248,64	R\$ 284.031,27	R\$ 1.063.630,03

Fonte: elaboração própria.

O custo anual do tratamento por paciente é apresentado no **Quadro 16**, considerando o desembolso apenas para os procedimentos de mobilização e coleta de células progenitoras de sangue periférico seguido do transplante autogênico.

Quadro 16. Custo anual por paciente para ampliação do transplante de células progenitoras hematopoéticas autogênico para tratamento de retinoblastoma extraocular ou recidivado

Parâmetro	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário Principal: População elegível estimada por demanda aferida					
Custo pessoa/ano	R\$ 25.430,02	R\$ 25.430,02	R\$ 25.430,02	R\$ 25.430,02	R\$ 25.430,02
População efetiva	13	15	18	20	23
Desembolso	R\$ 330.590,26	R\$ 381.450,30	R\$ 457.740,36	R\$ 508.600,40	R\$ 584.890,46
Cenário Alternativo: População elegível estimada pelo método epidemiológico					
Custo pessoa/ano	R\$ 25.430,02	R\$ 25.430,02	R\$ 25.430,02	R\$ 25.430,02	R\$ 25.430,02
População efetiva	9	11	13	15	17
Desembolso	R\$ 228.870,18	R\$ 279.730,22	R\$ 330.590,26	R\$ 381.450,30	R\$ 432.310,34

Fonte: elaboração própria.

8.3. Limitações do Impacto orçamentário

A principal limitação da análise de impacto orçamentário refere-se à incerteza na estimativa da população elegível ao transplante autogênico de células progenitoras hematopoéticas. No cenário principal, a população foi estimada a partir da demanda aferida em registros administrativos do SIA/SUS. Embora essa abordagem aproxime a estimativa da demanda efetivamente observada no SUS, trata-se de um *proxy* da população com retinoblastoma extraocular ou recidivado, uma vez que os registros administrativos não permitem confirmar diretamente o estágio da doença, refratariedade, recidiva, indicação clínica ou elegibilidade ao transplante.

No cenário alternativo epidemiológico, a população elegível foi estimada a partir da incidência brasileira de retinoblastoma em crianças de 0 a 4 anos e da proporção de casos extraoculares observada em estudo de centro de referência. Essa abordagem está sujeita a incertezas relacionadas à extrapolação de dados populacionais e hospitalares para o contexto nacional do SUS. A proporção de retinoblastoma extraocular pode variar conforme acesso ao diagnóstico precoce, região geográfica, estrutura da rede assistencial e perfil dos centros de referência.

Outra limitação refere-se à ausência de estimativa específica para pacientes adultos. Embora a pergunta de pesquisa tenha considerado pacientes de todas as idades, a AIO foi parametrizada com base em população pediátrica, em razão da indisponibilidade de evidências clínicas e epidemiológicas que sustentassem a estimativa de adultos com retinoblastoma extraocular ou recidivado elegíveis ao TCPH autogênico.

Por fim, a análise depende dos pressupostos clínicos e econômicos adotados na avaliação de custo-utilidade, incluindo probabilidades de complicação, recidiva e óbito, além dos custos esperados por estratégia. Como parte desses parâmetros foi obtida de estudos com populações análogas ou de coortes observacionais, persiste incerteza quanto à aplicabilidade direta ao contexto de pacientes pediátricos com retinoblastoma extraocular ou recidivado no SUS.

9. ACEITABILIDADE

O TCPH é uma tecnologia já conhecida pelas equipes assistenciais, com protocolos clínicos, fluxos operacionais e infraestrutura já estabelecidos no país. No contexto do Rb com doença extraocular ou recidivada, a aceitabilidade do procedimento está relacionada à gravidade da condição, ao prognóstico desfavorável associado às opções terapêuticas convencionais e à limitação de alternativas de tratamento modificadoras da história natural da doença. Nessas situações, estratégias terapêuticas intensificadas, como a quimioterapia em altas doses seguidas de TCPH autogênico, tendem a ser consideradas aceitáveis por profissionais de saúde e familiares, especialmente quando empregadas em pacientes selecionados e em centros com experiência no manejo de transplantes pediátricos.

Adicionalmente, por se tratar de uma proposta de ampliação de uso de um procedimento já incorporado ao SUS, não se espera resistência relevante quanto à sua aceitabilidade institucional, desde que observados critérios clínicos bem definidos, indicação restrita a subgrupos de maior risco e realização em serviços habilitados para transplante de células progenitoras hematopoéticas.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O TCPH é um procedimento já incorporado ao SUS para outras indicações, sendo realizado em centros habilitados e com infraestrutura específica para o procedimento. Dessa forma, a eventual ampliação de uso para pacientes com Rb com doença extraocular ou recidivada não implica a introdução de nova tecnologia, mas sim a utilização de capacidade

assistencial já existente. A implementação dessa ampliação de uso estaria condicionada à realização do procedimento em serviços devidamente habilitados, com equipes multiprofissionais experientes no manejo de transplantes pediátricos, incluindo suporte intensivo, laboratorial e transfusional. O fluxo assistencial proposto é compatível com os protocolos já adotados para outras indicações de TCPH no SUS, não sendo necessária a criação de novas linhas de cuidado ou estruturas específicas.

Do ponto de vista da viabilidade, considera-se que a população elegível é reduzida, em razão do caráter raro do Rb com doença extraocular ou recidivada, o que limita o impacto sobre a capacidade instalada dos serviços e favorece a factibilidade da implementação em centros de referência. Além disso, é possível que a concentração do procedimento em poucos serviços especializados permita melhor organização da assistência, maior controle de qualidade e monitoramento de desfechos clínicos. Não se espera a necessidade de investimentos estruturais adicionais relevantes para a implementação da ampliação de uso, desde que a indicação seja restrita a critérios clínicos bem definidos e que o procedimento seja realizado conforme protocolos institucionais e diretrizes assistenciais vigentes.

11. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca por recomendações, relatórios de ATS e decisões de incorporação relacionadas ao uso do TCPH, oriundo de medula óssea, e por TCPH autogênico de sangue periférico no tratamento de crianças e adolescentes com Rb com doença extraocular ou recidivada, em agências internacionais de referência. Foram consultadas as seguintes instituições e bases: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, do Reino Unido; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health / Canada's Drug Agency (CDA-AMC/CADTH)*, do Canadá; *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*, da Austrália; *Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU)*, da Suécia; *Haute Autorité de Santé (HAS)*, da França; e as agências alemãs *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* e *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*.

Não foram identificadas recomendações ou decisões de incorporação específicas para o uso do TCPH autogênico, no tratamento do Rb nas agências pesquisadas. As buscas retornaram, predominantemente, documentos relacionados a outras indicações oncológicas ou hematológicas, bem como avaliações de transplante autogênico em contextos distintos, sem menção específica ao RB.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na síntese de evidência, todas em populações pediátricas, sugerem o potencial benefício clínico do TCPH autogênico de medula óssea, com possibilidade de controle da doença e sobrevida prolongada em parte dos pacientes. Contudo, os achados disponíveis derivam de apenas dois estudos não comparativos (uma coorte prospectiva

de braço único e uma série de casos), com pequeno tamanho amostral, composto de subgrupos clínicos e ausência de resultados estratificados para o subgrupo de maior interesse do PTC. Deste modo, para a população-alvo deste parecer, os resultados devem ser interpretados como evidência parcialmente indireta e com elevada incerteza.

Além disso, os estudos indicam toxicidade aguda relevante, sobretudo hematológica/infecciosa e gastrointestinal, com necessidade de suporte intensivo, embora não tenham sido observados óbitos por toxicidade nas amostras avaliadas. O balanço entre benefícios e riscos permanece incerto, especialmente diante da ocorrência de recidivas precoces na coorte, frequentemente com acometimento do SNC. Ainda assim, trata-se de uma população em cenário de alta gravidade e sem alternativa terapêutica, contexto no qual a aceitação de maior toxicidade pode ser considerada quando há potencial de ganho clínico. A certeza da evidência foi julgada como muito baixa para todos os desfechos avaliados, limitando a força das conclusões e reforçando a necessidade de cautela na extrapolação desses resultados para a tomada de decisão.

De forma similar, a análise das evidências disponíveis mostra que o TCPH autogênico de sangue periférico pode proporcionar benefício clínico em crianças e adolescentes com Rb extraocular e/ou recidivado, especialmente em subgrupos selecionados que apresentam RC ou RP à quimioterapia convencional. Os dados apontam para controle da doença e aumento de sobrevida em um cenário clínico de gravidade. No entanto, há limitações quanto a certeza do conjunto de evidências, pois os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés e, além disso, não eram comparativos e continham amostra com tamanho reduzido.

Do ponto de vista econômico, a análise de custo-utilidade indicou que o TCPH autogênico de medula óssea ou de sangue periférico está associado a maiores custos e maior efetividade em comparação à quimioterapia convencional associada à radioterapia. O custo médio por paciente foi de R\$ 33.139,89 no grupo TCPH e de R\$ 15.780,25 no comparador, com custo incremental de R\$ 17.359,64. O transplante resultou em 11,68 AVAQ, frente a 6,54 AVAQ com quimioterapia convencional, representando ganho incremental de 5,14 AVAQ e RCU de R\$ 3.374,76 por AVAQ ganho.

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais influenciaram a razão de custo-utilidade incremental foram o custo do transplante, a probabilidade de recidiva após quimioterapia convencional, a taxa de desconto aplicada no modelo e a utilidade no estado de remissão após três anos, com RCU variando entre R\$ 2.481,72 e R\$ 4.267,79 por AVAQ ganho. Na análise probabilística, 100% das simulações localizaram-se no quadrante de maior custo e maior efetividade, e a probabilidade de custo-utilidade foi de 100% ao limiar de R\$ 40.000,00 por AVAQ.

Na análise de impacto orçamentário, considerando demanda aferida de 25 pacientes elegíveis por ano e difusão progressiva de 50% a 90% entre 2027 e 2031, estimou-se que aproximadamente 89 pacientes seriam tratados com TCPH autogênico em cinco anos. O impacto incremental foi de R\$ 201.202,58 no primeiro ano e R\$ 384.438,12 no quinto ano, com impacto acumulado de R\$ 1.457.211,66. Na análise de sensibilidade univariada, o impacto acumulado variou entre R\$ 1.048.367,38 e R\$ 1.866.055,95.

Em relação aos aspectos de aceitabilidade, implementação e viabilidade da utilização do TCPH autogênico, em crianças e adolescentes com Rb com doença extraocular ou recidivada, acredita-se que o procedimento seja bem aceito por parte dos profissionais de saúde, serviços especializados e familiares, especialmente no contexto da gravidade da doença e da limitação de alternativas terapêuticas disponíveis. Ressalta-se ainda que o TCPH já se encontra disponível no SUS para outras indicações, sendo realizado em centros habilitados, o que favorece sua implementação e viabilidade no âmbito do SUS, desde que observados critérios clínicos bem definidos e a realização em serviços especializados.

O Rb extraocular e/ou recidivado caracteriza-se por doença avançada e frequentemente associada à disseminação locorregional ou metastática, com ou sem acometimento do SNC. Além de apresentar prognóstico desfavorável, com elevadas taxas de mortalidade. Nesse contexto, é importante destacar que não existe alternativa terapêutica potencialmente curativa ou que prolongue a sobrevida desses pacientes, de modo que a ausência de tratamento implica, na prática, evolução para tratamento paliativo e óbito. Embora o TCPH autogênico esteja associado a elevada toxicidade, marcada por mielossupressão profunda, infecções e necessidade de suporte intensivo, esses riscos devem ser interpretados à luz da gravidade da doença e da inexistência de outras opções terapêuticas. Assim, a toxicidade observada apresenta um risco aceitável, desde que a tecnologia seja empregada em centros especializados.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 63/2026 foi aberta de 09 até 18 de junho de 2026 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema e não houve inscritos. Assim, não houve participação de paciente neste tema.

14. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE PRODUTOS E PROCEDIMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 3 de julho de 2026, o Comitê discutiu a ampliação de uso do TCPH autogênico de medula óssea e de sangue periférico para pacientes com diagnóstico de retinoblastoma com doença extraocular ou recidivada. A discussão enfatizou a gravidade da condição clínica, o prognóstico desfavorável dos pacientes com doença extraocular, metastática ou recidivada e a necessidade de ofertar alternativas terapêuticas adicionais para esse grupo.

Os membros destacaram que, embora o retinoblastoma seja uma condição rara, os casos com extensão extraocular ou recidiva representam situações de maior complexidade clínica e elevada mortalidade. Foi ponderado que, nesses cenários, o TCPH autogênico atua como estratégia de consolidação após quimioterapia em altas doses, com

potencial de prolongar a sobrevida em pacientes selecionados, especialmente aqueles com resposta completa ou parcial ao tratamento de indução e sem acometimento do sistema nervoso central.

O Comitê reconheceu que o TCPH autogênico está associado a toxicidade aguda relevante, no entanto considerou-se que esses riscos devem ser interpretados à luz da gravidade da doença, do prognóstico reservado e da limitação de alternativas terapêuticas efetivas para essa população. Nesse sentido, a toxicidade foi considerada potencialmente aceitável diante do benefício clínico esperado em pacientes elegíveis.

Outro ponto central da discussão foi a viabilidade assistencial da ampliação de uso. Os membros ressaltaram que o TCPH autogênico já é um procedimento disponível no SUS para outras indicações e realizado em centros de referência, de modo que a proposta não envolve a implantação de uma tecnologia inteiramente nova na rede. A ampliação de uso poderia contribuir para padronizar o acesso, reduzir desigualdades entre serviços e evitar que a realização do procedimento dependa da capacidade financeira ou organizacional de centros específicos. Também foram considerados o perfil econômico favorável da tecnologia, com razão de custo-utilidade incremental inferior ao limiar usualmente adotado, e o impacto orçamentário acumulado limitado, estimado entre R\$ 1,06 milhão e R\$ 1,46 milhão em cinco anos.

Por fim, embora tenha sido reconhecida a muito baixa certeza da evidência, decorrente de estudos não comparativos, amostras pequenas, evidência indireta e imprecisão, o Comitê considerou que o conjunto de elementos clínicos, assistenciais e econômicos era favorável à ampliação de uso. Assim, prevaleceu o entendimento de que o TCPH autogênico pode representar uma alternativa terapêutica relevante para pacientes com retinoblastoma extraocular ou recidivado, em especial nos casos de maior risco e sem outras opções terapêuticas efetivas.

15. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 3 de julho de 2026, deliberaram, por unanimidade, pela recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do TCPH autogênico de medula óssea e de sangue periférico para pacientes com diagnóstico de retinoblastoma com doença extraocular ou recidivada. A recomendação fundamentou-se na gravidade da condição, no prognóstico desfavorável e na necessidade de alternativa terapêutica para uma população pediátrica rara e de alta complexidade. O Comitê ponderou que os dados disponíveis sugerem potencial benefício em termos de controle da doença e sobrevida prolongada, tendo considerado os resultados favoráveis e compatíveis com a raridade da condição e a relevância clínica do procedimento. Considerou, ainda, que a ampliação de uso pode padronizar o acesso ao TCPH autogênico no SUS, promovendo maior equidade assistencial, e que sua realização em centros de referência favorece a viabilidade operacional da ampliação. A matéria foi encaminhada para consulta pública.

16. REFERÊNCIAS

1. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Abdulrahman AA, Abouelnaga S, et al. The Global Retinoblastoma Outcome Study: a prospective, cluster-based analysis of 4064 patients from 149 countries. *Lancet Glob Health*. agosto de 2022;10(8):e1128–40. doi:10.1016/S2214-109X(22)00250-9
2. Koochakzadeh L, Hashemi H, Pakzad R, Heydarian S, Khabazkhoob M. Epidemiological aspect of retinoblastoma in the world: a review of recent advance studies. *Int J Ophthalmol*. 18 de junho de 2023;16(6):962–8. doi:10.18240/ijo.2023.06.20
3. Sherief ST, Wu F, O'Banion J, Teshome T, Dimaras H. Referral patterns for retinoblastoma patients in Ethiopia. *BMC Health Serv Res*. 20 de fevereiro de 2023;23(1):172. doi:10.1186/s12913-023-09137-9
4. Kaliki S, Vempuluru VS, Fabian ID, Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, et al. Retinoblastoma with and without Extraocular Tumor Extension. *Ophthalmology Science*. março de 2025;5(2):100637. doi:10.1016/j.xops.2024.100637
5. Berry JL., Damato Bertil, Singh AD. Clinical ophthalmic oncology. Retinoblastoma Jesse L. Berry, Bertil E. Damato, Arun D. Singh, editors. Springer; 2025.
6. Retinoblastoma — Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil/especificos/retinoblastoma>
7. Rubin SM. Deciphering the retinoblastoma protein phosphorylation code. *Trends Biochem Sci*. janeiro de 2013;38(1):12–9. doi:10.1016/j.tibs.2012.10.007
8. Xie Y, Xu XL, Wei WB. The RB1 Mutation Spectrum and Genetic Management Consultation in Pediatric Patients with Retinoblastoma in Beijing, China. *Risk Manag Healthc Policy*. agosto de 2021;Volume 14:3453–63. doi:10.2147/RMHP.S322373
9. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis*. 25 de dezembro de 2006;1(1):31. doi:10.1186/1750-1172-1-31
10. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Adamou Boubacar S, Ademola-Popoola DS, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol*. 1º de maio de 2020;6(5):685. doi:10.1001/jamaoncol.2019.6716
11. Ramos-Dávila EM, Williams BK, Di Nicola M. Managing retinoblastoma in 2025. *Curr Opin Ophthalmol*. setembro de 2025;36(5):414–26. doi:10.1097/ICU.0000000000001155
12. Nag A, Khetan V. Retinoblastoma – A comprehensive review, update and recent advances. *Indian J Ophthalmol*. junho de 2024;72(6):778–88. doi:10.4103/IJO.IJO_2414_23
13. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. *Saudi Journal of Ophthalmology*. outubro de 2014;28(4):310–5. doi:10.1016/j.sjopt.2013.11.001
14. Padma M, Kumar N, Nesargi PS, Kumari BSA, Appaji L, Viswanathan A. Epidemiology and clinical features of retinoblastoma. *South Asian J Cancer*. 14 de janeiro de 2020;09(01):56–8. doi:10.4103/sajc.sajc_89_19
15. Barbosa AC, de Magalhães-Barbosa MC, Moreira JP de L, Colombini GNUI, Prata-Barbosa A. Incidence of retinoblastoma in children and adolescents in Brazil: A population-based study. *Front Pediatr*. 23 de novembro de 2022;10. doi:10.3389/fped.2022.1048792
16. Pereira SM, Lima RV, Bezerra Filho CO de A, Santos CM, Muniz MCR, Ferreira DMR, et al. Retinoblastoma in Ceara: An epidemiological study in a Brazilian pediatric oncology referral center. *Arq Bras Oftalmol*. 2025;88(2):1–7. doi:10.5935/0004-2749.2023-0265

17. Selistre SGA, Maestri MK, Santos-Silva P, Schüller-Faccini L, Guimarães LSP, Giacomazzi J, et al. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. *BMC Pediatr.* 3 de dezembro de 2016;16(1):48. doi:10.1186/s12887-016-0579-9
18. Cruz-Gálvez CC, Ordaz-Favila JC, Villar-Calvo VM, Cancino-Marentes ME, Bosch-Canto V. Retinoblastoma: Review and new insights. *Front Oncol.* 2 de novembro de 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.963780
19. Pai V, Muthusami P, Ertl-Wagner B, Shroff MM, Parra-Fariñas C, Sainani K, et al. Diagnostic Imaging for Retinoblastoma Cancer Staging: Guide for Providing Essential Insights for Ophthalmologists and Oncologists. *RadioGraphics.* 1º de abril de 2024;44(4). doi:10.1148/rg.230125
20. Kaliki S, Ji X, Zou Y, Rashid R, Sultana S, Taju Sherief S, et al. Lag Time between Onset of First Symptom and Treatment of Retinoblastoma: An International Collaborative Study of 692 Patients from 10 Countries. *Cancers (Basel).* 19 de abril de 2021;13(8):1956. doi:10.3390/cancers13081956
21. Dunkel IJ, Krailo MD, Chantada GL, Banerjee A, Abouelnaga S, Buchsbaum J, et al. Intensive multi-modality therapy for extra-ocular retinoblastoma (RB): A Children's Oncology Group (COG) trial (ARET0321). *Journal of Clinical Oncology.* 20 de maio de 2017;35(15_suppl):10506–10506. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10506
22. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene.* 28 de agosto de 2006;25(38):5341–9. doi:10.1038/sj.onc.1209622
23. Retinoblastoma - Aparna Ramasubramanian, Carol L Shields - Google Livros [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2026]. Disponível em: [https://books.google.de/books?hl=pt-BR&lr=&id=K9hQ9qFEnRAC&oi=fnd&pg=PR1&dq=Ramasubramanian+A,+Shields+CL.+Retinoblastoma.+\(New+De+lhi,+India:+Jaypee-Highlights+Medical+Publishers+Inc\)+\(2012\).&ots=pTaGdKcbeb&sig=-MH1YHZsXRfHbLQJpK9SdGm3fc0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.de/books?hl=pt-BR&lr=&id=K9hQ9qFEnRAC&oi=fnd&pg=PR1&dq=Ramasubramanian+A,+Shields+CL.+Retinoblastoma.+(New+De+lhi,+India:+Jaypee-Highlights+Medical+Publishers+Inc)+(2012).&ots=pTaGdKcbeb&sig=-MH1YHZsXRfHbLQJpK9SdGm3fc0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
24. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, Alarcon C, Pellegrini M, Rishi P, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye.* 21 de fevereiro de 2013;27(2):253–64. doi:10.1038/eye.2012.175
25. Grossniklaus HE. Retinoblastoma. Fifty Years of Progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* novembro de 2014;158(5):875–891.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.07.025
26. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente. Rio de Janeiro: INCA (Instituto Nacional de Câncer); 2009.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria SAES/MS nº 237, de 8 de março de 2023. *Diário Oficial da União.* Brasil; 2023.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria SAES/MS nº 2.324, de 6 de dezembro de 2024. *Diário Oficial da União.* Brasil; 2024.
29. Direto no alvo: Quimioterapia intra-arterial preserva olho e visão em tumor ocular comum na infância. *Revista Rede Câncer.*
30. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Al-Dahmash S, Bianciotto CG, Shields JA. Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* maio de 2012;23(3):202–9. doi:10.1097/ICU.0b013e3283524130
31. Gobin YP. Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology.* 13 de junho de 2011;129(6):732. doi:10.1001/archophthalmol.2011.5
32. Mendelsohn ME. Intraocular Concentrations of Chemotherapeutic Agents After Systemic or Local Administration. *Archives of Ophthalmology.* 1º de setembro de 1998;116(9):1209. doi:10.1001/archophth.116.9.1209
33. Kang SJ. Subconjunctival Nanoparticle Carboplatin in the Treatment of Murine Retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology.* 1º de agosto de 2009;127(8):1043. doi:10.1001/archophthalmol.2009.185

34. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, Soliman S, Podilsky G, Moulin AP, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *British Journal of Ophthalmology*. agosto de 2012;96(8):1078–83. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301450
35. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(2):133. doi:10.4103/ijo.IJO_883_16
36. Shao Y, Ma JM, Huang XM. Guidelines for the clinical diagnosis and treatment of retinoblastoma (2025). *Advances in Medical Research*. 21 de abril de 2025;1(2):1–18.
37. Sergeenko K, Dokuchaeva Y, Kostareva I, Aliev T, Elfimova A, Stepanian N, et al. High-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in children with retinoblastoma. Literature review and case series. *Cell Ther Transplant*. 26 de abril de 2022;11(1):6–12. doi:10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-1-6-12
38. White L. Chemotherapy for retinoblastoma: Where do we go from here?: A review of published literature and meeting abstracts, including discussions during the Vth International Symposium on Retinoblastoma, October 1990. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 8 de janeiro de 1991;12(3):115–30. doi:10.3109/13816819109029393
39. Seeger RC, Reynolds CP. Treatment of High-Risk Solid Tumors of Childhood with Intensive Therapy and Autologous Bone Marrow Transplantation. *Pediatr Clin North Am*. abril de 1991;38(2):393–424. doi:10.1016/S0031-3955(16)38084-1
40. Palma J, Sasso DF, Dufort G, Koop K, Sampor C, Diez B, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America. *Bone Marrow Transplant*. 23 de abril de 2012;47(4):522–7. doi:10.1038/bmt.2011.108
41. Stepanyan NG, Sidorova N V., Rubanskaya M V., Tupitsyn NN, Matinyan N V., Kirgizov KI, et al. Optimization of methods for collecting peripheral hematopoietic stem cells in children with cancer: literature review. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 4 de julho de 2020;7(2):78–85. doi:10.21682/2311-1267-2020-7-2-78-85
42. Namouni F, Doz F, Tanguy ML, Quintana E, Michon J, Pacquement H, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer*. dezembro de 1997;33(14):2368–75. doi:10.1016/S0959-8049(97)10019-3
43. Kostroma II, Zhernyakova AA, Chubukina Zh V., Zapreeva IM, Tiranova SA, Sel'tser A V., et al. Hematopoietic Stem Cell Collection in Multiple Myeloma Patients: Influence of the Lenalidomide-Based Therapy and Mobilization Regimen Prior to Auto-HSCT. *Clinical Oncohematology*. 1º de abril de 2018;11(2):192–7. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197
44. Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 31 de julho de 2014;49(7):865–72. doi:10.1038/bmt.2014.39
45. Clarissa A, Sutandi N, Fath AA. Stem-Cell Therapy Following High-Dose Chemotherapy in Advanced Retinoblastoma: A Systematic Review. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. julho de 2021;10(4):397–407. doi:10.1097/APO.0000000000000372
46. Jaradat I, Mubiden R, Salem A, Abdel-Rahman F, Al-Ahmad I, Almousa A. High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in the management of retinoblastoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. abril de 2012;5(2):107–17. doi:10.5144/1658-3876.2012.107
47. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol*. janeiro de 2015;16(1):e32–42. doi:10.1016/S1470-2045(14)70375-4

48. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, Blinder VS, Foster JC, Amiri-Kordestani L, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de agosto de 2021;39(24):2720–31. doi:10.1200/JCO.20.03613
49. Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, Kushner B, Bayer L, Gollamudi S V., et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer*. 15 de novembro de 2000;89(10):2117–21. doi:10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2117::AID-CNCR12>3.0.CO;2-9
50. Namouni F, Doz F, Tanguy ML, Quintana E, Michon J, Pacquement H, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer*. dezembro de 1997;33(14):2368–75. doi:10.1016/S0959-8049(97)10019-3
51. Dunkel IJ, Piao J, Chantada GL, Banerjee A, Abouelnaga S, Buchsbaum JC, et al. Intensive Multimodality Therapy for Extraocular Retinoblastoma: A Children’s Oncology Group Trial (ARET0321). *Journal of Clinical Oncology*. 20 de novembro de 2022;40(33):3839–47. doi:10.1200/JCO.21.02337
52. Yasui N, Kawamoto H, Fujiwara M, Aihara Y, Ogawa C, Hosono A, et al. High-dose chemotherapy for high-risk retinoblastoma: clinical course and outcome of 14 cases in the National Cancer Center, Japan. *Bone Marrow Transplant*. 1º de fevereiro de 2015;50(2):221–4. doi:10.1038/bmt.2014.256
53. Caselli D, Tamburini A, La Torre A, Pollazzi L, Tintori V, Bambi F, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for treatment of retinoblastoma: Report of five cases. *Pediatr Transplant*. 14 de setembro de 2014;18(6):631–6. doi:10.1111/petr.12321
54. Sergeenko K, Dokuchaeva Y, Kostareva I, Aliev T, Elfimova A, Stepanian N, et al. High-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in children with retinoblastoma. Literature review and case series. *Cell Ther Transplant*. 26 de abril de 2022;11(1):6–12. doi:10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-1-6-12
55. Kremens B, Wieland R, Reinhard H, Neubert D, Beck JD, Klingebiel T, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 1º de fevereiro de 2003;31(4):281–4. doi:10.1038/sj.bmt.1703832
56. Dunkel IJ, Chan HSL, Jubran R, Chantada GL, Goldman S, Chintagumpala M, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 15 de julho de 2010;55(1):149–52. doi:10.1002/pbc.22491
57. Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, Gershon T, Gilheene S, Lyden DC, et al. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 15 de julho de 2010;55(1):55–9. doi:10.1002/pbc.22504
58. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Lipson MJ, Cain A, Merchant TE, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology*. junho de 2003;110(6):1237–40. doi:10.1016/S0161-6420(03)00258-6
59. Farouk Sait S, Bernot MR, Klein E, Abramson DH, Francis JH, Gilheene S, et al. Lack of complete response pretransplant is not associated with inferior overall survival for stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 8 de janeiro de 2023;70(1). doi:10.1002/pbc.29921
60. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : diretriz de avaliação econômica em saúde [Internet]. 3º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2026 [citado 6 de fevereiro de 2026]. 164 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliao-cae_economica_3ed.pdf
61. João Simione A, Correa da Silva C, Hamerschlag N, Celso Vigorito A, Regina Alves das Neves H, Seber A, et al. Hematopoietic cell transplantation outcomes in public centers in Brazil: analysis of the Brazilian Registry of Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy, 2012-2024. *J Bone Marrow Transplant Cell Ther*. 2026;7:2026. doi:10.46765/2675-374X.2026v7n1e317
62. Brasil. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. . Brasília: Ministério da saúde; 2012.

63. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock. 2026. IBGE. Projeção de populações. .
64. Barbosa AC, de Magalhães-Barbosa MC, Moreira JP de L, Colombini GNUI, Prata-Barbosa A. Incidence of retinoblastoma in children and adolescents in Brazil: A population-based study. *Front Pediatr*. 23 de novembro de 2022;10. doi:10.3389/fped.2022.1048792
65. Gianotti Antoneli CB, Steinhorst F, Braga Ribeiro KDC, Novaes PERS, Chojniak MMM, Arias V, et al. Extraocular retinoblastoma: A 13-year experience. *Cancer*. 15 de setembro de 2003;98(6):1292–8. doi:10.1002/cncr.11647 PubMed PMID: 12973854.
66. Hudda Z, Webster A, Anderson E, Badia P, Bagatell R, Bhar S, et al. Acute Toxicities and Early Outcomes of Tandem Autologous Stem Cell Transplantation in Pediatric High-Risk Neuroblastoma: A Multicenter Study. *Transplant Cell Ther*. 1º de fevereiro de 2025. doi:10.1016/j.jtct.2025.10.022 PubMed PMID: 41238193.
67. Archanjo LVF, Caruso P, Nassar Junior AP. One-year mortality of hematopoietic stem cell recipients admitted to an intensive care unit in a dedicated Brazilian cancer center: a retrospective cohort study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2023;141(2):107–13. doi:10.1590/1516-3180.2021.0986.R1.11052022 PubMed PMID: 35920534.
68. Chawla B, Hasan F, Seth R, Pathy S, Pattebahadur R, Sharma S, et al. Multimodal Therapy for Stage III Retinoblastoma (International Retinoblastoma Staging System): A Prospective Comparative Study. *Ophthalmology*. 1º de setembro de 2016;123(9):1933–9. doi:10.1016/j.ophtha.2016.05.034 PubMed PMID: 27449712.
69. Sun D, Heimall JR, Greenhawt MJ, Bunin NJ, Shaker MS, Romberg N. Cost Utility of Lifelong Immunoglobulin Replacement Therapy vs Hematopoietic Stem Cell Transplant to Treat Agammaglobulinemia. *JAMA Pediatr*. 1º de fevereiro de 2022;176(2):176–84. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.4583 PubMed PMID: 34779842.
70. Ribeiro KB, Veiga LHS, Carvalho Filho NP, Morton LM, Kleinerman RA, Antoneli CBG. Overall survival and cause-specific mortality in a hospital-based cohort of retinoblastoma patients in São Paulo, Brazil. *Int J Cancer*. 1º de janeiro de 2025;156(1):69–78. doi:10.1002/ijc.35127 PubMed PMID: 39138799.
71. Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 1º de janeiro de 2018;10:83–92. doi:10.2147/CEOR.S153286
72. Furzer J, Gupta S, Nathan PC, Schechter T, Pole JD, Krueger J, et al. Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada. *JAMA Oncol*. 1º de março de 2020;6(3):393–401. doi:10.1001/jamaoncol.2019.5909 PubMed PMID: 31971547.
73. Kiros M, Memirie ST, Tolla MTT, Palm MT, Hailu D, Norheim OF. Cost-effectiveness of running a paediatric oncology unit in Ethiopia. *BMJ Open*. 14 de março de 2023;13(3). doi:10.1136/bmjopen-2022-068210 PubMed PMID: 36918241.
74. Portwine C, Rae C, Davis J, Teira P, Schechter T, Lewis V, et al. Health-Related Quality of Life in Survivors of High-Risk Neuroblastoma After Stem Cell Transplant: A National Population-Based Perspective. *Pediatr Blood Cancer*. 1º de setembro de 2016;63(9):1615–21. doi:10.1002/pbc.26063 PubMed PMID: 27203368.
75. Viani K, Furlong W, Filho VO, Santos Murra M dos, Nabarrete JM, Ladas E, et al. Comprehensive health status and health-related quality of life of children at diagnosis of high-risk neuroblastoma: a multicentric pilot study. *Hematol Transfus Cell Ther*. 1º de dezembro de 2024;46:S228–33. doi:10.1016/j.htct.2024.05.014
76. Ministério da Saúde (BR). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 12 de setembro de 2024]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidência clínicas

Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para seleção dos estudos foram definidos com base na pergunta estruturada segundo a estratégia PICO, sem restrição de idade com diagnóstico de Rb com doença extraocular ou recidivada, submetidos ao TCPH de medula óssea e de sangue periférico, em comparação ao tratamento convencional sem transplante, incluindo terapias disponíveis no SUS e/ou cuidado de suporte, quando aplicável. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma de publicação nem quanto ao recorte temporal.

Quanto ao delineamento, foram considerados elegíveis revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises), ensaios clínicos de fase II e III, estudos de seguimento e estudos observacionais. Em razão do caráter raro da condição avaliada, admitiu-se a inclusão de estudos com amostras pequenas, desde que o tamanho amostral por grupo fosse maior ou igual a dois participantes, com o objetivo de ampliar a identificação de evidências relevantes mantendo um critério mínimo de consistência metodológica.

Foram excluídos estudos que não avaliaram os desfechos de interesse definidos previamente, bem como publicações com tamanho amostral inferior a dois participantes, caracterizadas como relatos de caso. Também foram excluídos delineamentos não compatíveis com os objetivos deste parecer, incluindo revisões narrativas, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos *in vitro*, cartas ao editor, editoriais e comentários, registros de ensaios controlados em andamento sem resultados publicados, além de resumos e publicações de apresentações em congressos e eventos científicos. Adicionalmente, foram excluídos estudos que investigaram intervenções distintas daquelas previstas na pergunta de pesquisa, estudos de biologia molecular, ensaios clínicos de fase I e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Processo de busca e seleção dos estudos

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane e Lilacs (via BVS) desde o início das bases até janeiro de 2026, sem restrição para idiomas, comparadores, desfechos e tipos de estudo. Foram utilizados termos de vocabulários controlados de acordo com a base pesquisada (Emtree para Embase, MeSH para Medline e Cochrane Library e DeCS para Lilacs), além de termos de vocabulário não controlado. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos *AND* ou *OR*, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. As estratégias de busca utilizadas em cada base podem ser encontradas nos quadros a seguir.

Quadro A2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em janeiro de 2026 para TCPH autogênico de células progenitoras hematopoéticas de medula óssea

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	((((((((((((((("Retinoblastoma"[Mesh]) OR (Retinoblastomas[Title/Abstract])) OR (Eye Cancer, Retinoblastoma[Title/Abstract])) OR (Cancer, Retinoblastoma Eye[Title/Abstract])) OR (Cancers, Retinoblastoma Eye[Title/Abstract])) OR (Eye Cancers, Retinoblastoma[Title/Abstract])) OR (Retinoblastoma Eye Cancer[Title/Abstract])) OR (Retinoblastoma Eye Cancers[Title/Abstract])) OR (Familial Retinoblastoma[Title/Abstract])) OR (Familial Retinoblastomas[Title/Abstract])) OR (Retinoblastoma, Familial[Title/Abstract])) OR (Retinoblastomas, Familial[Title/Abstract])) OR (Hereditary Retinoblastoma[Title/Abstract])) OR (Hereditary Retinoblastomas[Title/Abstract])) OR (Sporadic Retinoblastoma[Title/Abstract])) OR (Retinal Glioblastoma[Title/Abstract])) OR (Retinal Glioma[Title/Abstract])) OR (Retinal Neuroblastoma[Title/Abstract])) AND (((("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]) OR (Stem Cell Transplantation, Hematopoietic[Title/Abstract])) OR (Transplantation, Hematopoietic Stem Cell[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow/transplantation[Title/Abstract])) OR (Hematopoietic Stem Cells/transplantation[Title/Abstract]))
EMBASE	('retinoblastoma'/exp OR 'glioma of the retina':ab,ti OR 'glioma retinae':ab,ti OR 'gliosarcoma retinae':ab,ti OR 'neuroblastoma retinae':ab,ti OR 'retina blastoma':ab,ti OR 'retina gliosarcoma':ab,ti OR 'retinal glioma':ab,ti OR 'retinal gliosarcoma':ab,ti OR 'retinal neuroblastoma':ab,ti OR 'retinal neuroepithelioma':ab,ti OR 'retinoblastoma':ab,ti OR 'retinocytoma':ab,ti OR 'retinoma':ab,ti OR 'retinoblastoma':ab,ti) AND ('hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR (('haematopoietic stem cell therapy':ab,ti OR 'haematopoietic stem cell transplantation':ab,ti OR 'hematopoietic stem cell':ab,ti) AND hsc:ab,ti AND transplantation:ab,ti) OR 'hematopoietic stem cell therapy':ab,ti OR 'hsc therapy':ab,ti OR 'hsc transplantation':ab,ti OR 'hematopoietic stem cell transplantation':ab,ti) AND [embase]/lim
CENTRAL Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Retinoblastoma] explode all trees #2 Sporadic Retinoblastomas #3 Retinoblastomas, Sporadic #4 Sporadic Retinoblastoma #5 Retinoblastoma, Sporadic #6 Neuroblastoma, Retinal #7 Neuroblastomas, Retinal #8 Retinal Neuroblastoma #9 Retinal Neuroblastomas #10 Retinoblastomas, Familial #11 Hereditary Retinoblastoma #12 Retinoblastomas, Hereditary #13 Familial Retinoblastomas #14 Retinoblastoma, Hereditary #15 Familial Retinoblastoma #16 Retinoblastoma, Familial #17 Hereditary Retinoblastomas #18 Glioblastoma, Retinal #19 Glioblastomas, Retinal #20 Retinal Glioblastoma #21 Retinal Glioblastomas #22 Retinoblastoma Eye Cancers #23 Cancer, Retinoblastoma Eye #24 Eye Cancers, Retinoblastoma #25 Retinoblastoma Eye Cancer #26 Cancers, Retinoblastoma Eye #27 Eye Cancer, Retinoblastoma #28 Retinoblastomas #29 Retinal Glioma #30 Glioma, Retinal #31 Gliomas, Retinal #32 Retinal Gliomas

	#33 {OR #1-#32} #34 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees #35 Transplantation, Hematopoietic Stem Cell #36 Stem Cell Transplantation, Hematopoietic #37 {OR #34-#36} #38 #33 AND #37
Lilacs (via BVS)	((Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas) OR (Procedimento de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas) OR (Transplantação de Célula-Tronco Hematopoética) OR (Transplantação de Células-Tronco Hematopoéticas) OR (Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas) OR (Hematopoietic Stem Cell Transplantation) OR (Transplante de Células Madre Hematopoéticas) OR (Transplantation de cellules souches hématopoïétiques)) AND ((Neuroblastoma) OR (Neuroblastomas) OR (Neuroblastome))

Fonte: Elaboração própria.

Quadro A2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em janeiro de 2026 para TCPH autogênico de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	("Retinoblastoma"[MeSH Terms] OR "Retinoblastomas"[Title/Abstract] OR "eye cancer retinoblastoma"[Title/Abstract] OR ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "Cancer"[All Fields] OR "Cancers"[All Fields]) AND "retinoblastoma eye"[Title/Abstract]) OR ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "Cancer"[All Fields] OR "Cancers"[All Fields]) AND "retinoblastoma eye"[Title/Abstract]) OR ("Eye"[MeSH Terms] OR "Eye"[All Fields]) AND "cancers retinoblastoma"[Title/Abstract]) OR "retinoblastoma eye cancer"[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma"[MeSH Terms] OR "Retinoblastoma"[All Fields] OR "Retinoblastomas"[All Fields]) AND "eye cancers"[Title/Abstract]) OR "familial retinoblastoma"[Title/Abstract] OR "familial retinoblastomas"[Title/Abstract] OR "retinoblastoma familial"[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma"[MeSH Terms] OR "Retinoblastoma"[All Fields] OR "Retinoblastomas"[All Fields]) AND "Familial"[Title/Abstract]) OR "hereditary retinoblastoma"[Title/Abstract] OR "hereditary retinoblastomas"[Title/Abstract] OR "retinoblastoma hereditary"[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma"[MeSH Terms] OR "Retinoblastoma"[All Fields] OR "Retinoblastomas"[All Fields]) AND "Hereditary"[Title/Abstract]) OR "sporadic retinoblastoma"[Title/Abstract] OR "retinoblastoma sporadic"[Title/Abstract] OR ("Retinoblastoma"[MeSH Terms] OR "Retinoblastoma"[All Fields] OR "Retinoblastomas"[All Fields]) AND "Sporadic"[Title/Abstract]) OR "sporadic retinoblastomas"[Title/Abstract] OR ("Glioblastoma"[MeSH Terms] OR "Glioblastoma"[All Fields] OR "Glioblastomas"[All Fields]) AND "Retinal"[Title/Abstract]) OR ("Glioblastoma"[MeSH Terms] OR "Glioblastoma"[All Fields] OR "Glioblastomas"[All Fields]) AND "Retinal"[Title/Abstract]) OR "retinal glioblastoma"[Title/Abstract] OR ("retinaldehyde"[Supplementary Concept] OR "retinaldehyde"[All Fields] OR "Retinal"[All Fields] OR "retinaldehyde"[MeSH Terms] OR "retina"[MeSH Terms] OR "retina"[All Fields] OR "retinally"[All Fields] OR "retinals"[All Fields] OR "retinitis"[MeSH Terms] OR "retinitis"[All Fields]) AND "Glioblastomas"[Title/Abstract]) OR ("Glioma"[MeSH Terms] OR "Glioma"[All Fields] OR "Gliomas"[All Fields] OR "glioma s"[All Fields]) AND "Retinal"[Title/Abstract]) OR "gliomas retinal"[Title/Abstract] OR "retinal glioma"[Title/Abstract] OR "retinal gliomas"[Title/Abstract] OR "neuroblastoma retinal"[Title/Abstract] OR ("Neuroblastoma"[MeSH Terms] OR "Neuroblastoma"[All Fields] OR "Neuroblastomas"[All Fields]) AND "Retinal"[Title/Abstract]) OR "retinal neuroblastoma"[Title/Abstract] OR ("retinaldehyde"[Supplementary Concept] OR "retinaldehyde"[All Fields] OR "Retinal"[All Fields] OR "retinaldehyde"[MeSH Terms] OR "retina"[MeSH Terms] OR "retina"[All Fields] OR "retinally"[All Fields] OR "retinals"[All Fields] OR "retinitis"[MeSH Terms] OR "retinitis"[All Fields]) AND "Neuroblastomas"[Title/Abstract])) AND ("peripheral blood stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR "stem cell transplantation peripheral"[Title/Abstract] OR "transplantation peripheral stem cell"[Title/Abstract] OR "peripheral stem cell transplantation"[Title/Abstract] OR "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR "stem cell transplantation hematopoietic"[Title/Abstract] OR "transplantation hematopoietic stem cell"[Title/Abstract])
EMBASE	('retinoblastoma'/exp OR 'retinoblastoma' OR 'glioma of the retina':ab,ti OR 'glioma retinae':ab,ti OR 'gliosarcoma retinae':ab,ti OR 'neuroblastoma retinae':ab,ti OR 'retina blastoma':ab,ti OR 'retina gliosarcoma':ab,ti OR 'retinal glioma':ab,ti OR 'retinal gliosarcoma':ab,ti OR 'retinal neuroblastoma':ab,ti OR 'retinal neuroepithelioma':ab,ti OR

	'retino-blastoma':ab,ti OR 'retinocytoma':ab,ti OR 'retinoma'/exp OR 'retinoma' OR 'retinoblastoma':ab,ti) AND [embase]/lim) AND (('autologous hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'auto-hsc transplantation':ab,ti OR 'auto-hsct':ab,ti OR 'auto-hscts':ab,ti OR 'autologous haematopoietic stem cell transplantation':ab,ti OR 'autologous hematopoietic stem cell (hsc) transplantation' OR 'autologous hsc transplantation':ab,ti OR 'autologous hsc transplantation' OR 'autologous hsct':ab,ti OR 'autologous hscts':ab,ti OR 'autologous hematopoietic stem cell transplantation':ab,ti) OR ('autologous peripheral blood stem cell transplantation'/exp OR 'autologous peripheral stem cell transplantation':ab,ti OR 'autologous peripheral blood stem cell transplantation':ab,ti))	
Cochrane	#1	MeSH descriptor: [Retinoblastoma] explode all trees
	#2	(Eye Cancer, Retinoblastoma):ti,ab,kw
	#3	(Cancer, Retinoblastoma Eye):ti,ab,kw
	#4	(Cancers, Retinoblastoma Eye):ti,ab,kw
	#5	(Eye Cancers, Retinoblastoma):ti,ab,kw
	#6	(Retinoblastoma Eye Cancer):ti,ab,kw
	#7	(Retinoblastoma Eye Cancers):ti,ab,kw
	#8	(Familial Retinoblastoma):ti,ab,kw
	#9	(Familial Retinoblastomas):ti,ab,kw
	#10	(Retinoblastoma, Familial):ti,ab,kw
	#11	(Retinoblastomas, Familial):ti,ab,kw
	#12	(Hereditary Retinoblastoma):ti,ab,kw
	#13	(Hereditary Retinoblastomas):ti,ab,kw
	#14	(Retinoblastoma, Hereditary):ti,ab,kw
	#15	(Retinoblastomas, Hereditary):ti,ab,kw
	#16	(Sporadic Retinoblastoma):ti,ab,kw
	#17	(Retinoblastoma, Sporadic):ti,ab,kw
	#18	(Retinoblastomas, Sporadic):ti,ab,kw
	#19	(Sporadic Retinoblastomas):ti,ab,kw
	#20	(Glioblastoma, Retinal):ti,ab,kw
	#21	(Glioblastomas, Retinal):ti,ab,kw
	#22	(Retinal Glioblastoma):ti,ab,kw
	#23	(Retinal Glioblastomas):ti,ab,kw
	#24	(Glioma, Retinal):ti,ab,kw
	#25	(Gliomas, Retinal):ti,ab,kw
	#26	(Retinal Glioma):ti,ab,kw
	#27	(Retinal Gliomas):ti,ab,kw
	#28	(Neuroblastoma, Retinal):ti,ab,kw
	#29	(Neuroblastomas, Retinal):ti,ab,kw
	#30	(Retinal Neuroblastoma):ti,ab,kw
	#31	(Retinal Neuroblastomas):ti,ab,kw
	#32	MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees
	#33	(Stem Cell Transplantation, Peripheral):ti,ab,kw
	#34	(Transplantation, Peripheral Stem Cell):ti,ab,kw
	#35	(Peripheral Stem Cell Transplantation):ti,ab,kw
	#36	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees
	#37	(Stem Cell Transplantation, Hematopoietic):ti,ab,kw
	#38	(Transplantation, Hematopoietic Stem Cell):ti,ab,kw
	#39	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
	#40	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39
	#41	#39 AND #40

Fonte: Elaboração própria.

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um avaliador e, em caso de dúvidas, um segundo avaliador era consultado para a decisão sobre inclusão. A seleção dos estudos foi dividida em duas fases: inicialmente, foi realizada a triagem dos estudos, por meio da leitura dos títulos e resumos; os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma. O processo de seleção foi realizado na plataforma Rayyan®.

Extração de dados

A extração dos dados foi realizada por um único avaliador em planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Foram extraídas as seguintes informações: dados bibliográficos (autor e ano de publicação), características dos estudos e intervenção, características dos participantes, características das tecnologias avaliadas e dados relacionados aos desfechos, conforme descritos nos estudos originais.

Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica das publicações incluídas foi realizada com duas ferramentas do *Joanna Briggs Institute* (JBI), selecionadas conforme o delineamento de cada estudo. Para os estudos descritos como séries de casos, foi utilizado o checklist JBI para Série de Casos, instrumento indicado quando todos os participantes recebem a mesma intervenção e não há grupo comparador. Esse checklist avalia dez dimensões: (1) critérios de inclusão explicitados; (2) padronização e confiabilidade do diagnóstico; (3) validade do método diagnóstico; (4) inclusão consecutiva dos participantes; (5) completude da série; (6) descrição demográfica; (7) descrição clínica basal; (8) clareza dos desfechos e do período de seguimento; (9) caracterização do(s) centro(s)/setting; e (10) adequação da análise estatística.

Para o estudo de coorte prospectiva de braço único foi aplicado o checklist JBI para Estudos de Coorte, que avalia onze dimensões: (1) similaridade e origem da amostra nos grupos (quando aplicável); (2) mensuração semelhante das exposições nos grupos (quando aplicável); (3) mensuração válida e confiável da exposição; (4) identificação de fatores de confusão; (5) estratégias para lidar com fatores de confusão; (6) ausência do desfecho no início do seguimento (quando aplicável); (7) mensuração válida e confiável dos desfechos; (8) tempo de seguimento suficiente; (9) completude do seguimento e descrição de perdas; (10) estratégias para lidar com seguimento incompleto; e (11) adequação da análise estatística. Como se trata de estudo sem grupo comparador, os itens referentes à comparação entre grupos foram tratados como não aplicáveis.

A ferramenta ROBINS-I, indicada para a avaliação de risco de viés em estudos de intervenção não randomizados, é composta por sete domínios, a saber: (1) viés devido ao confundimento, que avalia se variáveis de prognóstico poderiam explicar mesmo que parcialmente o desfecho e se houve ajuste para essas variáveis; (2) viés de seleção, este domínio avalia se a forma de inclusão dos participantes estaria relacionada à intervenção e ao desfecho; (3) viés na classificação

das intervenções, que analisa se a intervenção foi adequadamente classificada sem erros sistemáticos ou ambiguidade; (4) viés devido a desvio das intervenções pretendidas, examina se houve troca entre os grupos comparativos; (5) viés devido a dados ausentes, avalia as perdas de seguimento; (6) viés na mensuração dos desfechos, que verifica se a mensuração dos desfechos foi padronizada a todos os participantes; e (7) viés na seleção do resultado reportado: verifica se houve relato seletivo de desfechos.

Síntese e análise dos dados

Foram elaboradas tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos. Os resultados de interesse foram apresentados por meio de descrição narrativa dos principais achados, empregando estatística descritiva disponível, pontuações em ferramentas específicas, diferenças entre medidas. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos, conforme dados disponíveis nos estudos incluídos.

Análise da certeza da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE), que considera a avaliação dos cinco domínios: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação, para os seguintes desfechos: SG, SLE, recidiva, resposta tumoral e toxicidade.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos estudos

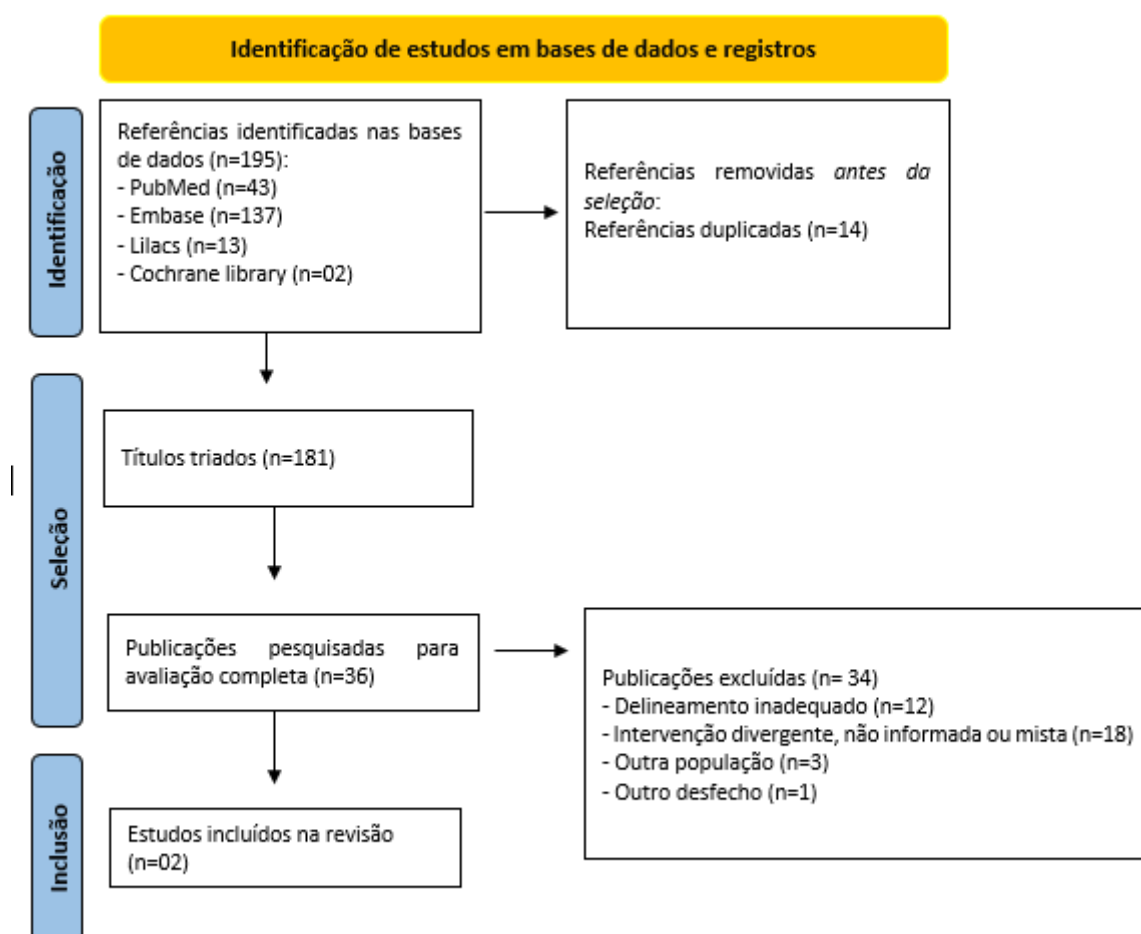


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos para TCPH autogênico de medula óssea.

Fonte: elaboração própria

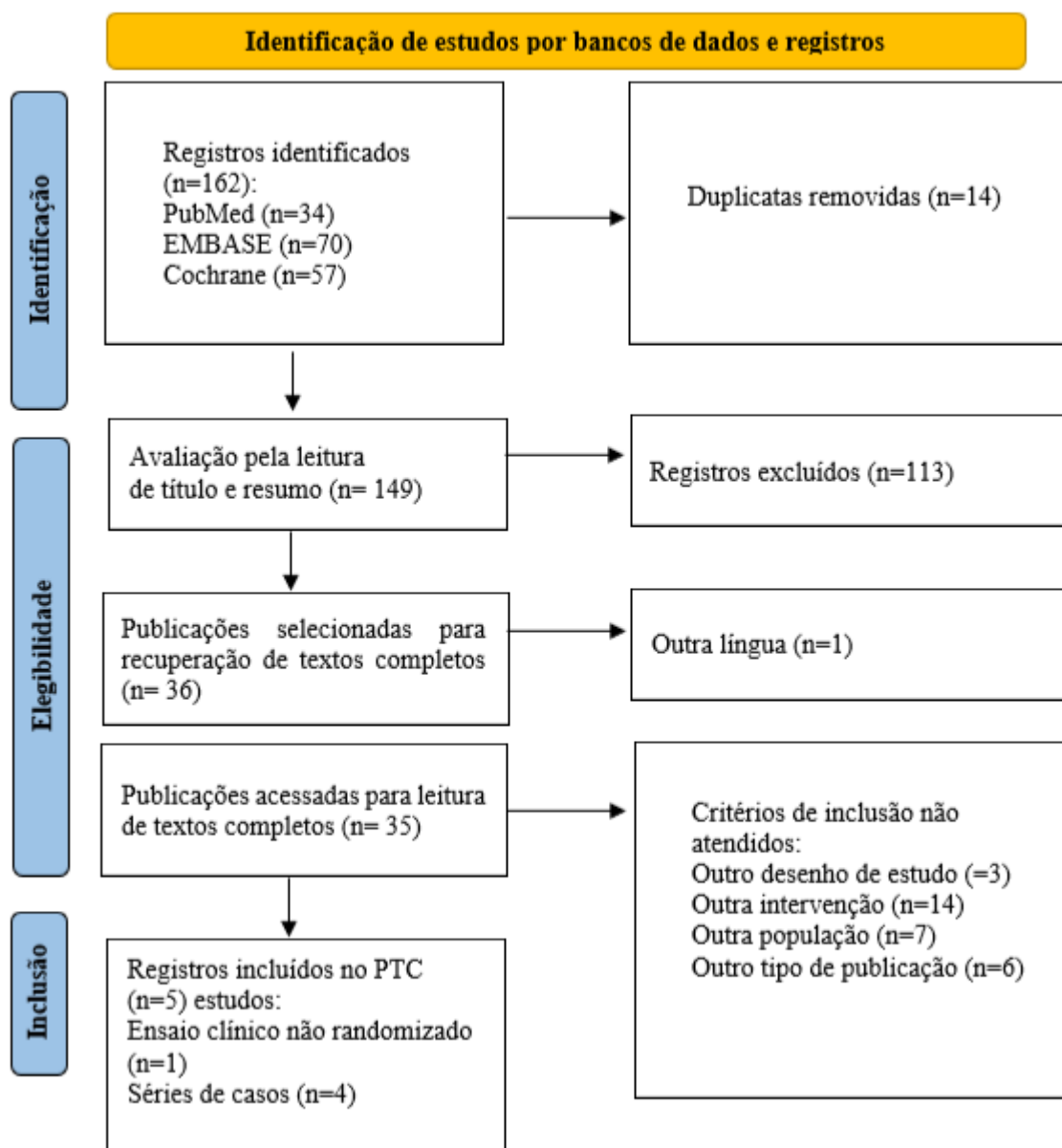


Figura A2. Fluxograma de seleção dos estudos para TCPH autogênico de sangue periférico.

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE 3 – Lista dos estudos excluídos com as justificativas

TCPH autogênico de medula óssea

Tabela A2. Lista dos estudos excluídos com suas devidas justificativas.

Estudo	Justificativa
Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo en la Fundación Valle del Lili, Cali - Colombia	Intervenção divergente
Transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico no Hospital Universitário de Santa Maria	Intervenção divergente
Pediatric hematopoietic stem cell transplantation: fifteen year experience in Puerto Rico.	População inadequada
Transplante de progenitores hematopoéticos en pediatria: 10 años de experiencia	Delineamento inadequado
Clinical and epidemiological analysis of bone marrow transplantation in a pediatric oncology unit	População inadequada
Altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo con "stem cells" hematopoyéticas	Delineamento inadequado
Allogeneic or haploidentical HSCT for refractory or relapsed solid tumors in children: toward a neuroblastoma model	Delineamento inadequado
Tandem high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation: An infant with trilateral retinoblastoma	Delineamento inadequado
Craniospinal irradiation and/or intraventricular radioimmunotherapy after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients with CNS retinoblastoma—Safety and outcomes	Intervenção divergente
Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Retinoblastoma	Delineamento inadequado
Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with bilateral advanced retinoblastoma	Intervenção divergente
High-dose chemotherapy for high-risk retinoblastoma: clinical course and outcome of 14 cases in the National Cancer Center, Japan	Intervenção divergente
Metastatic retinoblastoma of the maxilla and mandible	Delineamento inadequado
Recurrent disseminated retinoblastoma treated by high-dose chemotherapy, total body irradiation, and autologous bone marrow rescue	Delineamento inadequado
High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for treatment of retinoblastoma: Report of five cases	Intervenção divergente
High-dose chemotherapy followed by autologous and allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for recurrent disseminated trilateral retinoblastoma	Intervenção divergente
Metastatic retinoblastoma successfully treated with immunomagnetic purged autologous bone marrow transplantation	Delineamento inadequado
Autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant neoplasms in children: single center experience for 560 pediatric patients	Delineamento inadequado
Clinical study on autologous stem cell transplantation for the treatment of retinoblastoma	Delineamento inadequado
Invasive fungal infections are rare in pediatric and young adult autologous hematopoietic stem cell transplant patients	Intervenção divergente
Intensive Multimodality Therapy for Extraocular Retinoblastoma: A Children's Oncology Group Trial (ARET0321)	Intervenção divergente
Autologous hematopoietic stem cell transplantation for retinoblastoma and pleuropulmonary blastoma: single center experience	Delineamento inadequado
High-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in children with retinoblastoma. Literature review and case series	Intervenção divergente
Pineoblastoma in children less than six years of age: The Head Start I, II, and III experience	População inadequada
High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in the management of retinoblastoma a systematic review	Intervenção divergente
High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma	Intervenção divergente
How do parents perceive high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for their children	Desfechos divergentes

Outcome of high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in extra ocular retinoblastoma; Single center experience	Delineamento inadequado
Treatment of metastatic retinoblastoma	Intervenção não informada
High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma	Intervenção mista
Lack of complete response pretransplant is not associated with inferior overall survival for stage 4a metastatic retinoblastoma	Intervenção não informada
Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma	Intervenção mista
Trilateral retinoblastoma: Potentially curable with intensive chemotherapy	Intervenção mista
Clinical Analysis of 16 Distant Metastatic Retinoblastoma Cases with Event-Free Survival	Intervenção não informada

Fonte: elaboração própria.

TCPH autogênico de sangue periférico

Tabela A3. Lista dos estudos excluídos com suas devidas justificativas.

Autor / Ano	Estudo	Justificativa
Jong 2014	Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis.	Não avaliou a população de interesse
Huang 2013	Study on clinical therapeutic effect including symptoms, eye preservation rate, and follow-up of 684 children with retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse
Dunkel 2000	Successful treatment of metastatic retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse
Lee 2008	Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with bilateral advanced retinoblastoma.	Não avaliou a população de interesse
Torbidoni 2018	Minimal disseminated disease evaluation and outcome in trilateral retinoblastoma.	Não avaliou a população de interesse
Toret 2023	Tandem high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation: An infant with trilateral retinoblastoma.	Não avaliou a população de interesse
Sait 2024	Craniospinal irradiation and/or intraventricular radioimmunotherapy after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in patients with CNS retinoblastoma- Safety and outcomes.	Não avaliou a intervenção de interesse
Rodriguez-Galindo 2003	Treatment of metastatic retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse
Torbidoni 2018	Minimal disseminated disease evaluation and outcome in trilateral retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse
Eichholz 2024	Targeted therapies in retinoblastoma: GD2-directed immunotherapy following autologous stem cell transplantation and evaluation of alternative target B7-H3.	Não avaliou a intervenção de interesse
Dunkel 2010	High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse
Dimaras 2014	Evidence-based care for trilateral retinoblastoma.	Não avaliou a população de interesse
Tsuruta 2011	High-dose chemotherapy followed by autologous and allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for recurrent disseminated trilateral retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse
Jubran 2004	Approaches to treatment for extraocular retinoblastoma: Children's Hospital Los Angeles experience.	Não avaliou a intervenção de interesse
Rastogi 2020	Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse

Namouni 1997	High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study.	Não avaliou a intervenção de interesse
Farouk Sait 2023	Lack of complete response pretransplant is not associated with inferior overall survival for stage 4a metastatic retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse
Dunkel 2010	Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse
Chantada 2010	Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma.	Não avaliou a intervenção de interesse
Okamoto 1993	Toxicities associated with cryopreserved and thawed peripheral blood stem cell auto-grafts in children with active cancer.	Não avaliou a população de interesse
Uppuluri 2019	Successful Treatment of Relapsed Isolated Extraocular Retinoblastoma in the Right Fibula With High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation.	Não avaliou a intervenção de interesse
Heath 2002	Epstein-Barr virus-associated lymphoma in a child undergoing an autologous stem cell rescue.	Outro delineamento
Liu 2025	CLINICAL STUDY ON AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF RETINOBLASTOMA	Resumo de congresso
Aliev 2024	Complications of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with solid malignant neoplasms: a single-center experience	Outra língua
Aliev 2023	Cutaneous toxicity due to high-dose thiotepa in children: Clinical cases	Resumo de congresso
Elfimova 2022	AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR RETINOBLASTOMA AND PLEUROPULMONARY BLASTOMA: SINGLE CENTER EXPERIENCE	Resumo de congresso
Hafez 2019	Outcome of high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in extra ocular retinoblastoma; Single center experience	Resumo de congresso
Iran 2017	Hematopoietic stem cell transplantation in MAHAK (NGO)/ 2016 report	Resumo de congresso
10.1136/archdis-child-2023-326263	First randomised controlled study of two different approaches to treating retinoblastoma	Protocolo
Jaradat 2012	High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in the management of retinoblastoma: a systematic review	Não avaliou a intervenção de interesse
Hertzberg 2001	Recurrent disseminated retinoblastoma in a 7-year-old girl treated successfully by high-dose chemotherapy and CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation.	Outro delineamento
Yamane 1999	Disseminated retinoblastoma successfully treated with myeloablative chemotherapy--implication for molecular detection of minimal residual disease.	Outro delineamento

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 4 – Avaliação do risco de viés

TCPH autogênico de medula óssea

O risco de viés foi considerado moderado para o estudo de Dunkel et al. (2000) e alto para o estudo de Namouni et al. (1997). A série de casos de Dunkel et al. (2000) descreve quatro pacientes consecutivos com Rb metastático/extraocular tratados entre fev/1993 e fev/1996, mas não explicita critérios formais de elegibilidade, o que limita a reprodutibilidade da seleção e mantém risco de viés de seleção. Além disso, embora a consecutividade seja informada, o estudo não demonstra completude (não reporta se houve casos elegíveis no período que não foram incluídos/avaliados ou não puderam receber o manejo proposto), permanecendo incerteza sobre representatividade da amostra. Além disso, a caracterização clínica essencial é apresentada de forma clara, porém com lacunas na descrição basal (p. ex., detalhamento limitado de gravidade/carga tumoral e condição clínica), o que reduz a comparabilidade entre casos, especialmente porque os esquemas foram similares, mas não idênticos.

O estudo de Namouni et al. (1997) foi conduzido como uma coorte observacional de braço único, sem grupo comparador, razão pela qual os domínios referentes à similaridade entre grupos e à mensuração comparável da exposição não são aplicáveis e, apesar dos critérios de elegibilidade estarem explicitados e de haver uma população-fonte definida em nível nacional, a inclusão não pode ser considerada completa, uma vez que parte dos pacientes elegíveis não recebeu a intervenção proposta, caracterizando risco de viés de seleção. Além disso, fatores de confusão relevantes (heterogeneidade clínica, presença de doença no sistema nervoso central e tratamentos prévios) não foram sistematicamente identificados nem controlados analiticamente. Há também incerteza quanto à condição basal de todos os participantes estarem livres do desfecho no início do seguimento e quanto à completude do acompanhamento no subgrupo tratado.

Tabela A4. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do *Joanna Briggs Institute* (JBI) série de casos.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	Risco de viés
Dunkel et al. (2000)	Inc	Sim	Sim	Sim	Inc	Sim	Inc	Sim	Sim	Sim	Moderado

Legenda: Inc – Incerto; D1 - Critérios de Inclusão; D2 - Medida adequada da condição; D3 - Método adequado de identificação da condição; D4 - Inclusão consecutiva de participantes; D5 - Inclusão completa de participantes; D6 - Clareza da caracterização sociodemográfica; D7 - Clareza da caracterização clínica; D8 - Relato de desfechos e seguimento; D9 - Clareza sobre a região geográfica / população; D10 - Adequabilidade da análise estatística.

Tabela A5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do *Joanna Briggs Institute* (JBI) estudo de coorte.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	Risco de viés
Namouni et al. (1997)	NA	NA	Sim	Inc	Não	Inc	Sim	Sim	Inc	Sim	Sim	Alto

Legenda: Inc – Incerto; NA – Não aplicável; D1 – Grupos semelhantes e provenientes da mesma população; D2 – Exposição mensurada de forma semelhante entre os grupos; D3 – Mensuração válida e confiável da exposição; D4 – Identificação de fatores de confusão; D5 – Estratégias para lidar com fatores de confusão; D6 – Participantes livres do desfecho no início do seguimento; D7 – Mensuração válida e confiável dos desfechos; D8 – Tempo de seguimento suficiente; D9 – Completude do seguimento e descrição de perdas; D10 – Estratégias para lidar com seguimento incompleto; D11 – Adequação da análise estatística.

TCPH autogênico de sangue periférico

O risco de viés foi classificado como alto para o estudo ARET0321 realizado por Dunkel et al. (2022)(51), devido à ausência de ajuste para variáveis de confundimento. Alguns desfechos mensurados (SG, SLE, resposta ao tratamento e recaídas) poderiam ter sido influenciados pelas características basais dos pacientes, por exemplo, o estadiamento do Rb ao início do estudo. Além disso, os pacientes com progressão precoce da doença foram excluídos, o que poderia levar a viés de sobrevivência. As informações podem ser visualizadas na figura **A3**.

Para os demais estudos, série de casos (52–55), a classificação do risco de viés também foi considerada alta. Não foi possível concluir se a inclusão dos participantes ocorreu de forma completa e consecutiva. Ademais, havia ausência de informações que permitissem descartar a ocorrência de exclusão seletiva de participantes. Em dois desses estudos, as características demográficas dos pacientes não foram adequadamente apresentadas. Dados apresentados na tabela **A5**.

Figura A3. Avaliação do ROBINS-I do ensaio clínico não randomizado.

Autor <i>et al.</i> , (ano)	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Dunkel e colaboradores, 2022	SG	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Dunkel e colaboradores, 2022	SLE	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Dunkel e colaboradores, 2022	Recidiva	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Dunkel e colaboradores, 2022	Eventos adversos	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗

Domínios

- D1: Viés devido ao confundimento
D2: Viés na seleção dos participantes
D3: Viés na classificação das intervenções
D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D5: Viés devido a dados faltantes
D6: Viés na mensuração dos desfechos
D7: Viés na seleção dos resultados reportados

Julgamentos:

- ⬇ Crítico
⊗ Grave
- Moderado
⊕ Baixo
? Sem informação

Tabela A6. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de série de casos. JBI.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	Risco de viés
Yasui et al., 2015 (52)	Sim	Sim	Sim	Não	Inc	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Alto
Caselli et al., 2014 (53)	Sim	Sim	Sim	Não	Inc	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Alto
Sergeenko et al., 2022 (54)	Sim	Sim	Sim	Não	Inc	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Alto
Kremens et al., 2003 (55)	Sim	Sim	Sim	Não	Inc	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Alto

Legenda: Inc – Incerto; D1 - Critérios de Inclusão; D2 - Medida adequada da condição; D3 - Método adequado de identificação da condição; D4 - Inclusão consecutiva de participantes; D5 - Inclusão completa de participantes; D6 - Clareza da caracterização sociodemográfica; D7 - Clareza da caracterização clínica; D8 - Relato de desfechos e seguimento; D9 - Clareza sobre a região geográfica / população; D10 - Adequabilidade da análise estatística.

APÊNDICE 5 – Variáveis e resultados das análises econômicas

Parâmetros de efetividade e utilidade

Quadro A6. Parâmetros de efetividade e utilidade para o modelo de custo-utilidade

Parâmetro	Cenário base	Limite inferior	Limite superior	Fonte
Prob. - Toxicidade aguda TCPH	0,145	0,116	0,174	Hudda et al., 2026 (66)
Prob. - Mortalidade pós TCPH	0,025	0,020	0,030	Simione et al., 2026 (61)
Prob. - Mortalidade pós toxicidade	0,232	0,186	0,278	Archanjo et al., 2023 (67)
Prob. - Toxicidade aguda QT convencional	0,120	0,096	0,144	Chawla et al., 2016 (68)
Prob. - Recidiva após QT convencional	0,296	0,237	0,355	Chawla et al., 2016 (68)
Prob. - Óbito após QT convencional	0,037	0,030	0,044	Chawla et al., 2016 (68)
Prob. - Óbito após toxicidade com QT convencional	0,074	0,059	0,089	Chawla et al., 2016 (68)
Prob. - Trans. (remissão s/ comp - recidiva)	0,022	0,017	0,026	Dunkel et al., 2022 (51)
Prob. - Trans. (remissão s/ comp - c/ comp)	0,009	0,007	0,011	Simione et al., 2026 (61); Archanjo et al., 2023 (67)
Prob. - Trans. (remissão s/ comp - óbito) até 3 anos	0,004	0,000	0,006	Sun et al., 2022 (69)
Prob. - Trans. (remissão c/ comp - s/ comp)	0,765	0,612	0,918	Dunkel et al., 2022 (51); Archanjo et al., 2023 (67)
Prob. - Trans. (remissão c/ comp - recidiva)	0,022	0,017	0,026	Dunkel et al., 2022 (51)
Prob. - Trans. (remissão c/ comp - óbito)	0,213	0,170	0,256	Archanjo et al., 2023 (67)
Prob. - Trans. (recidiva - óbito)	0,646	0,517	0,775	Dunkel et al., 2010b (57)
Risco - Mortalidade do sobrevivente	6,000	4,500	8,100	Ribeiro et al., 2025 (70)
Utilidade na fase aguda do transplante	0,613	0,490	0,736	Forsythe et al., 2018 (71)
Utilidade de toxicidade aguda grave após TCPH	0,580	0,464	0,696	Furzer et al., 2020 (72)
Utilidade durante QT	0,630	0,482	0,780	Kiros et al., 2023(73)
Utilidade por toxicidade aguda após QT convencional	0,595	0,476	0,714	Furzer et al., 2020 (72)
Utilidade - Remissão sem complicação até 3 anos	0,840	0,672	1,000	Portwine et al., 2016 (74)
Utilidade - Remissão com complicação	0,782	0,626	0,938	Portwine et al., 2016 (74); Furzer et al., 2020 (72)
Utilidade - Recidiva	0,390	0,312	0,468	Viani et al., 2024(75)
Utilidade - Remissão após 3 anos	0,840	0,672	1,000	Portwine et al., 2016 (74)

Fonte: elaboração própria.

Parâmetros de custo e utilização de recursos

Quadro A7. Parâmetros de custo e utilização de recursos para o modelo de custo-utilidade

Árvore - QT convencional sem complicações	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Preço mínimo	Preço máximo	Utilização	Fonte
03.04.07.002-5 QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 2ª LINHA	80,0%	R\$ 1.381,76	R\$ 1.105,41	R\$ 1.658,11	6	SIGTAP (76)
03.04.07.004-1 QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 3ª LINHA	20,0%	R\$ 800,00	R\$ 640,00	R\$ 960,00	6	SIGTAP (76)
03.04.01.048-0 RADIOTERAPIA DE OLHOS E ANEXOS	33,3%	R\$ 3.273,00	R\$ 2.618,40	R\$ 3.927,60	1	SIGTAP (76)
03.07.05.001-7 FOTOBIMODULAÇÃO A LASER DE BAIXA POTÊNCIA PARA O TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA E/OU QUIMIOINDUZIDA	100,0%	R\$ 71,25	R\$ 57,00	R\$ 85,50	15	SIGTAP (76)
Árvore - Complicação aguda da QT convencional	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Preço mínimo	Preço máximo	Utilização	Fonte
03.04.08.001-2 FATOR ESTIMULANTE DO CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS / MACRÓFAGOS	100,0%	R\$ 871,00	R\$ 696,80	R\$ 1.045,20	1	SIGTAP (76)
08.02.01.007-5 DIÁRIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM PEDIATRIA (UTI III)	100,0%	R\$ 700,00	R\$ 560,00	R\$ 840,00	3	SIGTAP (76)
03.04.10.001-3 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	100,0%	R\$ 45,93	R\$ 36,74	R\$ 55,12	1	SIGTAP (76)
03.04.10.002-1 TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO	100,0%	R\$ 367,44	R\$ 293,95	R\$ 440,93	1	SIGTAP (76)
Árvore - TCPH Autólogo sem complicações	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Preço mínimo	Preço máximo	Utilização	Fonte
05.01.03.007-7 - MOBILIZAÇÃO, COLETA E ACONDICIONAMENTO DE CELULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE SANGUE PERIFÉRICO NO BRASIL PARA TRANSPLANTE AUTOGENICO OU DE DOADOR APARENTADO OU NAO APARENTADO	100,0%	R\$ 2.461,24	R\$ 1.968,99	R\$ 2.953,49	1	SIGTAP (76)
05.05.01.008-9 TRANSPLANTE AUTOGÊNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS DE SANGUE PERIFÉRICO	100,0%	R\$ 22.968,78	R\$ 18.375,02	R\$ 27.562,54	1	SIGTAP (76)
03.04.08.001-2 FATOR ESTIMULANTE DO CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS / MACRÓFAGOS	100,0%	R\$ 871,00	R\$ 696,80	R\$ 1.045,20	1	SIGTAP (76)
03.07.05.001-7 FOTOBIMODULAÇÃO A LASER DE BAIXA POTÊNCIA PARA O TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA E/OU QUIMIOINDUZIDA	100,0%	R\$ 71,25	R\$ 57,00	R\$ 85,50	5	SIGTAP (76)
Árvore - Complicação aguda pós TCPH	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Preço mínimo	Preço máximo	Utilização	Fonte
08.02.01.007-5 DIÁRIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM PEDIATRIA (UTI III)	100,0%	R\$ 700,00	R\$ 560,00	R\$ 840,00	10	SIGTAP (76)
03.09.01.009-8 NUTRIÇÃO PARENTERAL EM PEDIATRIA	100,0%	R\$ 45,00	R\$ 36,00	R\$ 54,00	4	SIGTAP (76)
03.04.08.001-2 FATOR ESTIMULANTE DO CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS / MACRÓFAGOS	100,0%	R\$ 871,00	R\$ 696,80	R\$ 1.045,20	1	SIGTAP (76)
Markov - Remissão até 3 anos sem complicação	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Preço mínimo	Preço máximo	Utilização	Fonte

05.06.01.006-6 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA - AUTOGÊNICO	100,0%	R\$ 135,00	R\$ 108,00	R\$ 162,00	1	SIGTAP (76)
03.01.01.007-2 CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	100,0%	R\$ 10,00	R\$ 8,00	R\$ 12,00	2	SIGTAP (76)
02.07.01.006-4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO	100,0%	R\$ 537,50	R\$ 430,00	R\$ 645,00	0,25	SIGTAP (76)
EXAMES LABORATORIAIS 02.02.02.038-0; 02.02.01.064-3; 02.02.01.065-1; 02.02.01.062-7 02.02.01.020-1; 02.02.01.046-5; 02.02.01.042-2; 02.02.01.069-4; 02.02.01.031-7	100,0%	R\$ 21,21	R\$ 16,97	R\$ 25,45	1	SIGTAP (76)
Markov - Complicações pós TCPH	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Preço mínimo	Preço máximo	Utilização	Fonte
03.04.10.001-3 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	100,0%	R\$ 45,93	R\$ 36,74	R\$ 55,12	1	SIGTAP (76)
03.04.10.002-1 TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO	100,0%	R\$ 367,44	R\$ 293,95	R\$ 440,93	1	SIGTAP (76)
08.02.01.007-5 DIÁRIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM PEDIATRIA (UTI III)	100,0%	R\$ 700,00	R\$ 560,00	R\$ 840,00	3	SIGTAP (76)
Markov - Recidiva	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Preço mínimo	Preço máximo	Utilização	Fonte
05.06.01.006-6 ACOMPANHAMENTO DE PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA - AUTOGÊNICO	100,0%	R\$ 135,00	R\$ 108,00	R\$ 162,00	3	SIGTAP (76)
02.07.01.006-4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO	100,0%	R\$ 537,50	R\$ 430,00	R\$ 645,00	1	SIGTAP (76)
EXAMES LABORATORIAIS 02.02.02.038-0; 02.02.01.064-3; 02.02.01.065-1; 02.02.01.062-7 02.02.01.020-1; 02.02.01.046-5; 02.02.01.042-2; 02.02.01.069-4; 02.02.01.031-7	100,0%	R\$ 21,21	R\$ 16,97	R\$ 25,45	1	SIGTAP (76)
03.04.10.001-3 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	100,0%	R\$ 45,93	R\$ 36,74	R\$ 55,12	1	SIGTAP (76)
03.04.10.002-1 TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO	100,0%	R\$ 367,44	R\$ 293,95	R\$ 440,93	1	SIGTAP (76)
03.04.07.004-1 QUIMIOTERAPIA DE CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - 3ª LINHA	100,0%	R\$ 800,00	R\$ 640,00	R\$ 960,00	3	SIGTAP (76)
03.07.05.001-7 FOTOBIOMODULAÇÃO A LASER DE BAIXA POTÊNCIA PARA O TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA E/OU QUIMIOINDUZIDA	100,0%	R\$ 71,25	R\$ 57,00	R\$ 85,50	9	SIGTAP (76)
Markov - Remissão após 3 anos sem complicação	Proporção de utilização	Custo unitário da tecnologia	Preço mínimo	Preço máximo	Utilização	Fonte
03.01.01.007-2 CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	100,0%	R\$ 10,00	R\$ 8,00	R\$ 12,00	2	SIGTAP (76)
02.07.01.006-4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO	100,0%	R\$ 537,50	R\$ 430,00	R\$ 645,00	0,5	SIGTAP (76)
EXAMES LABORATORIAIS 02.02.02.038-0; 02.02.01.064-3; 02.02.01.065-1; 02.02.01.062-7 02.02.01.020-1; 02.02.01.046-5; 02.02.01.042-2; 02.02.01.069-4; 02.02.01.031-7	100,0%	R\$ 21,21	R\$ 16,97	R\$ 25,45	1	SIGTAP (76)

Resultado das análises de sensibilidade

Quadro A8. Parâmetros com maior impacto na razão de custo utilidade incremental pela análise de sensibilidade determinística univariada e resultado testando limites inferior e superior de cada parâmetro

Parâmetro	Limite inferior	Limite Superior
Custo - Quimioterapia 2ª linha	R\$ 3.632,63	R\$ 3.116,88
Custo - Quimioterapia 3ª linha	R\$ 3.462,79	R\$ 3.286,72
Custo - Radioterapia	R\$ 3.417,13	R\$ 3.332,38
Custo - Laser oral	R\$ 3.416,01	R\$ 3.333,51
Custo - Fator estimulante granulócitos	R\$ 3.340,04	R\$ 3.409,47
Custo - Tratamento intercorrências	R\$ 3.375,85	R\$ 3.373,66
Custo - Tratamento clínico complicações oncológicas	R\$ 3.383,53	R\$ 3.365,98
Custo - Mobilização de células de sangue periférico	R\$ 3.279,06	R\$ 3.470,45
Custo - TCPH autogênico	R\$ 2.481,72	R\$ 4.267,79
Custo - Diária UTI Pediátrica	R\$ 3.341,09	R\$ 3.408,43
Custo - Nutrição parenteral pediátrica	R\$ 3.373,74	R\$ 3.375,77
Custo - Acompanhamento pós TCPH	R\$ 3.350,02	R\$ 3.399,49
Custo - Consulta médica especializada	R\$ 3.369,82	R\$ 3.379,69
Custo - Ressonância de crânio	R\$ 3.352,98	R\$ 3.396,54
Custo - Exames laboratoriais rotina	R\$ 3.369,97	R\$ 3.379,54
Prob. - Toxicidade aguda TCPH	R\$ 3.257,09	R\$ 3.498,67
Prob. - Mortalidade pós TCPH	R\$ 3.344,35	R\$ 3.405,81
Prob. - Mortalidade pós toxicidade	R\$ 3.336,63	R\$ 3.413,90
Prob. - Toxicidade aguda QT convencional	R\$ 3.448,15	R\$ 3.303,93
Prob. - Recidiva após QT convencional	R\$ 4.012,71	R\$ 2.960,92
Prob. - Óbito após QT convencional	R\$ 3.441,76	R\$ 3.311,44
Prob. - Óbito após toxicidade com QT convencional	R\$ 3.382,11	R\$ 3.367,44
Prob. - Trans. (remissão s/ comp - recidiva)	R\$ 3.226,67	R\$ 3.529,36
Prob. - Trans. (remissão s/ comp - c/ comp)	R\$ 3.361,72	R\$ 3.387,80
Prob. - Trans. (remissão s/ comp - óbito) até 3 anos	R\$ 3.247,03	R\$ 3.437,61
Prob. - Trans. (remissão c/ comp - s/ comp)	R\$ 3.405,84	R\$ 3.351,94
Prob. - Trans. (remissão c/ comp - recidiva)	R\$ 3.371,10	R\$ 3.378,39
Prob. - Trans. (remissão c/ comp - óbito)	R\$ 3.354,56	R\$ 3.393,46
Prob. - Trans. (recidiva - óbito)	R\$ 3.299,01	R\$ 3.425,97
Risco - Mortalidade do sobrevivente	R\$ 3.335,34	R\$ 3.424,10
Utilidade na fase aguda do transplante	R\$ 3.452,52	R\$ 3.300,42
Utilidade de toxicidade aguda grave após TCPH	R\$ 3.374,76	R\$ 3.374,76
Utilidade durante QT	R\$ 3.313,62	R\$ 3.438,62
Utilidade por toxicidade aguda após QT convencional	R\$ 3.368,86	R\$ 3.380,67
Utilidade - Remissão sem complicação até 3 anos	R\$ 3.742,81	R\$ 3.085,76
Utilidade - Remissão com complicação	R\$ 3.379,57	R\$ 3.369,96
Utilidade - Recidiva	R\$ 3.346,95	R\$ 3.403,02
Utilidade - Remissão após 3 anos	R\$ 3.764,06	R\$ 3.072,15
Taxa de desconto	R\$ 2.913,60	R\$ 3.848,55

Fonte: elaboração própria.

Quadro A9. Parâmetros com maior impacto na análise de impacto orçamentário pela análise de sensibilidade

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo - Quimioterapia 2ª linha	R\$ 1.575.269,24	R\$ 1.339.154,09
Custo - Quimioterapia 3ª linha	R\$ 1.498.759,67	R\$ 1.415.663,66
Custo - Radioterapia	R\$ 1.476.612,05	R\$ 1.437.811,28
Custo - Laser oral	R\$ 1.476.429,57	R\$ 1.437.993,76
Custo - Fator estimulante granulócitos	R\$ 1.441.320,27	R\$ 1.473.103,06
Custo - Tratamento intercorrências	R\$ 1.457.736,38	R\$ 1.456.686,95
Custo - Tratamento clínico complicações oncológicas	R\$ 1.461.409,39	R\$ 1.453.013,94
Custo - Mobilização de células de sangue periférico	R\$ 1.413.401,59	R\$ 1.501.021,74
Custo - TCPH autogênico	R\$ 1.048.367,38	R\$ 1.866.055,95
Custo - Diária UTI Pediátrica	R\$ 1.441.733,07	R\$ 1.472.690,26
Custo - Nutrição parenteral pediátrica	R\$ 1.456.747,08	R\$ 1.457.676,24
Custo - Acompanhamento pós TCPH	R\$ 1.452.767,06	R\$ 1.461.656,27
Custo - Consulta médica especializada	R\$ 1.455.941,70	R\$ 1.458.481,63
Custo - Ressonância de crânio	R\$ 1.454.157,14	R\$ 1.460.266,19
Custo - Exames laboratoriais rotina	R\$ 1.456.081,04	R\$ 1.458.342,29
Prob. - Toxicidade aguda TCPH	R\$ 1.440.067,39	R\$ 1.474.355,94
Prob. - Mortalidade pós TCPH	R\$ 1.458.668,40	R\$ 1.455.754,93
Prob. - Mortalidade pós toxicidade	R\$ 1.459.024,02	R\$ 1.455.399,31
Prob. - Toxicidade aguda QT convencional	R\$ 1.463.953,97	R\$ 1.450.469,35
Prob. - Recidiva após QT convencional	R\$ 1.476.292,15	R\$ 1.440.428,93
Prob. - Óbito após QT convencional	R\$ 1.452.980,24	R\$ 1.461.410,83
Prob. - Óbito após toxicidade com QT convencional	R\$ 1.456.678,71	R\$ 1.457.744,62
Prob. - Trans. (remissão s/ comp - recidiva)	R\$ 1.450.800,13	R\$ 1.463.346,94
Prob. - Trans. (remissão s/ comp - c/ comp)	R\$ 1.456.102,51	R\$ 1.458.313,98
Prob. - Trans. (remissão s/ comp - óbito) até 3 anos	R\$ 1.461.118,19	R\$ 1.455.391,18
Prob. - Trans. (remissão c/ comp - s/ comp)	R\$ 1.459.798,96	R\$ 1.455.296,93
Prob. - Trans. (remissão c/ comp - recidiva)	R\$ 1.457.540,71	R\$ 1.456.885,36
Prob. - Trans. (remissão c/ comp - óbito)	R\$ 1.458.900,30	R\$ 1.455.653,94
Prob. - Trans. (recidiva - óbito)	R\$ 1.401.650,86	R\$ 1.495.057,73
População elegível anual - demanda aferida	R\$ 1.146.042,10	R\$ 1.719.063,15

Fonte: elaboração própria.

Relatório Preliminar