

Nota Técnica 24515

Data de conclusão: 31/12/2020 11:20:43

Paciente

Idade: 21 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 24515

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: Leucemia mielóide aguda.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico com menção à imunofenotipagem e biologia molecular.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TOSILATO DE SORAFENIBE

Via de administração: ORAL

Posologia: Sorafenibe 400 mg (2 comprimidos) de 12/12 horas, pelo período de 2 anos, podendo ser estendido conforme necessidade clínica e tolerância. Portanto, necessitará de 48 caixas de 60 comprimidos, dose total.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 02 ano(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TOSILATO DE SORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Quimioterapia e transplante de células tronco hematopoéticas.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOSILATO DE SORAFENIBE

Laboratório: BAYER S.A.

Marca Comercial: Nexavar®

Apresentação: TOSILATO DE SORAFENIBE 200 MG COM REV CT BL AL / AL X 60

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 5.804,13

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOSILATO DE SORAFENIBE

Dose Diária Recomendada: 800mg/dia (4cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TOSILATO DE SORAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O sorafenibe é um inibidor de múltiplas tirosina-quinases, incluindo a FLT3-ITD, que apresenta efeito antiproliferativo e anti-angiogênico. Age bloqueando mecanismos envolvidos no desenvolvimento e progressão da LMA (3).

O uso do sorafenibe no pré e pós transplante alogênico de pacientes com LMA com mutação FTL3 positiva têm sido estudado e documentado em estudos observacionais, retrospectivos, mostrando resultados promissores na redução de recidivas e melhora de sobrevida (4,5). Em 2018 foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado, de fase II, sobre o tema. Tratou-se de estudo multicêntrico, duplo cego, controlado por placebo, que incluiu 83 pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados com LMA FTL3 positiva de alto risco submetidos ao transplante alogênico de células tronco. Os pacientes foram randomizados em proporção 1:1 para receber sorafenibe (na dose inicial de 400 mg, aumentando 800 mg a cada 14 dias, de acordo com a tolerabilidade) ou placebo por até 24 meses. O desfecho primário foi a sobrevida livre de recidiva, definido por recidiva hematológica ou morte por qualquer causa. Com um seguimento médio de 41,8 meses após a randomização (intervalo interquartilico 24,1-42,5) e razão de riscos para recidiva ou morte calculado em 0,39 (IC95% 0,18 a 0,85; P=0,0135). A sobrevida livre de recidiva em 2 anos foi de 53,3% (IC95% 36,5 a 67,5) no grupo placebo e 85,0% (IC95% 69,5 a 93,0) no grupo de sorafenibe. O sorafenibe se mostrou bem tolerado, porém o estudo foi interrompido dada a dificuldade no recrutamento de participantes, visto ser uma condição rara (6).

Recentemente, em agosto de 2020, foi publicado o primeiro ensaio clínico de fase III que avaliou o uso do sorafenibe pós-transplante de medula óssea em pacientes com LMA FTL3 positiva. Trata-se de um estudo chinês, que incluiu 202 pacientes com o referido diagnóstico, com idade entre 18 e 60 anos, cujo escore de capacidade funcional (ECOG) variava entre 0 e 2 e que apresentavam remissão completa pré e pós transplante alogênico de células tronco. Os pacientes foram randomizados em proporção 1:1 para receber sorafenibe 400 mg duas vezes por dia ou placebo. A incidência cumulativa de recidiva pós-transplante em 1 ano (desfecho primário), foi de 7,0% (IC95% 3,1-13,1) nos pacientes que receberam sorafenibe e de 24,5% (IC95% 16,6–33,2) naqueles que receberam placebo (razão de riscos 0,25 IC95% 0,11-0,57; P=0,010). Aos 2 anos, a incidência cumulativa de recidiva foi de 11,9% (IC95% 6,2–19,6) no grupo sorafenibe e 31,6% (IC95% 22,6-41,1) no grupo placebo (razão de riscos 0,29 IC95% 0,15–0,58; P<0,0001), mostrando benefício nos subgrupos de pacientes com LMA de subtipo M1 (razão de riscos 0,26 IC95% 0,08-0,85) e naqueles do grupo de risco intermediário (razão de riscos 0,26 IC95% 0,12-0,57), porém sem significância naqueles com menos de 35 anos de idade (razão de riscos de 0,45 IC95% 0,18-1,11) ou naqueles cujo transplante foi feito com doador não familiar (razão de riscos 0,66 IC95%0,04-10,53). A sobrevida global em 2 anos foi de 82,1% (IC95% 72,6-88,5) no grupo sorafenibe e de 68,0% (IC95% 57,8-76,2) no grupo placebo (razão de riscos 0,48 IC 95% 0,27–0,86; P=0,012), e mostrou-se não significativa. Pelo menos um evento adverso de graus 3 ou 4 foi relatado por 50 (50%) dos 100 pacientes que receberam sorafenibe, e por 47 (46%) dos 102 pacientes que receberam placebo. Os eventos adversos de graus 3 e 4 mais comuns observados foram infecção (25 e 24%), doença enxerto-

hospedeiro aguda (23 e 21%), doença enxerto-hospedeiro crônica (18 e 17%) e toxicidade hematológica (15 e 7%). Quatro pacientes atribuídos a sorafenibe morreram por eventos adversos (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: TOSILATO DE SORAFENIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A evidência de uso “off label” do sorafenibe no pós-transplante alogênico de medula óssea em pacientes diagnosticados com leucemia mielóide aguda com mutação FLT3 positiva mostra melhora tanto na sobrevida livre de remissão quanto na sobrevida global, amparando a assunção de benefício com a indicação pleiteada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mielóide Aguda de Crianças e Adolescentes [Internet]. Brasília – DF. 2014 [acesso em 10 de novembro de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_LMA_CriancaseAdolescentes_10092014.pdf
2. Herold, T., Rothenberg-Thurley, M., Grunwald, V.V. et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0806-0>
3. Antar AI, Otrock ZK, Jabbour E, Mohty M, Bazarbachi A. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions. *Leukemia*. 2020; 34: 682-696
4. Bazarbachi A, Labopin M, Battipaglia G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for FLT3-mutated acute myeloid leukemia: in vivo T-cell depletion and posttransplant sorafenib maintenance improve survival. a retrospective Acute Leukemia Working Party–European Society for Blood and Marrow Transplant study. *Clin Hematol Int*. 2019; 1: 58-74
5. Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Effect of sorafenib on the outcomes of patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2018; 124: 1954-1963

6. Burchert, A., Bug, G., Fritz, L. V., Finke, J., Stelljes, M., Röllig, C., ... Metzelder, S. K. (2020). Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3–Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *Journal of Clinical Oncology*, JCO.19.03345. doi:10.1200/jco.19.03345
7. Li Xuan, Yu Wang, Fen Huang, Zhiping Fan, Yajing Xu, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial, *The Lancet Oncology*, Volume 21, Issue 9, 2020, Pages 1201-1212, ISSN 1470-2045, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30455-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30455-1).
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável [Internet]. Brasília – DF. 2018 [acesso em 17 de fevereiro de 2020]. Report No.: 368. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avançado.pdf

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, hoje com 18 anos de idade, apresenta laudo médico atestando diagnóstico de leucemia mielóide aguda de subtipo M1 com mutação da tirosina quinase 3 (FLT3 positiva), em 2017, quando realizou primeiro tratamento quimioterápico com antraciclina-citarabina associada ao ácido transretinóico (protocolo LMA-BFM). Apresentou recaída medular e em sistema nervoso central em março de 2019, realizando tratamento quimioterápico com fludarabina, citarabina e fator estimulante de colônias de granulócitos com doxorubicina lipossomal não peguillada (protocolo IDA-FLAG), e posterior infusão de células do tipo NK (linfócitos Natural Killer). Em março de 2020, foi submetida a transplante alogênico haploidêntico de medula óssea. Atualmente, encontra-se em acompanhamento médico e laboratorial e pleiteia acesso ao medicamento sorafenibe com o objetivo de evitar possíveis complicações pós transplante e/ou recidiva da doença.

A leucemia mieloide aguda (LMA) compreende um grupo heterogêneo de neoplasias agressivas do sangue, resultado de alterações genéticas e epigenéticas nas células precursoras hematopoiéticas. A LMA também pode ser causada por exposição à radiação ionizante e substâncias que danificam o DNA, mas é incomum nos pacientes adultos e crianças uma clara história de contato com carcinógenos conhecidos. É a forma mais frequente de leucemias agudas em adultos. A incidência da LMA aumenta significativamente com o progredir da idade. Em menores de 15 anos, ela representa 15%-20% dos diagnósticos das leucemias agudas. Na pediatria, a incidência anual é de 0,7 caso novo por 100.000 crianças abaixo de 18 anos de idade. As principais manifestações clínicas são anemia, infecções e sangramentos (1,2).

Se não tratada, a LMA pode levar rapidamente ao óbito. De acordo com o sistema europeu de prognóstico ELN (European Leukaemia Net), pacientes com LMA de subtipo M1 e mutação FLT3, como é o caso em tela, são classificadas como grupo de risco intermediário 1, cuja

maioria dos casos está associada com pior prognóstico. O tratamento da LMA abrange o uso de quimioterapia e transplante de medula óssea, especialmente em pacientes com mutação FTL3 positiva [\(1,2\)](#).