

Nota Técnica 52435

Data de conclusão: 01/11/2021 17:25:00

Paciente

Idade: 56 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: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 52435

CID: C92.4 - Leucemia pró-mielocítica aguda

Diagnóstico: Leucemia pró-mielocítica aguda

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Caduco/Cancelado

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PLERIXAFOR

Via de administração: SC

Posologia: plerixafor 20mg/ml 8 ampolas. Aplicar 0,24mg/kg via SC 1x/dia por 4 dias

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: 4 dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PLERIXAFOR

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Mobilização baseada em Filgrastima, em Filgrastima associada à quimioterapia (exemplo: Citarabina), complementação da coleta de sangue periférico com coleta em bloco cirúrgico, aférese de grandes volumes.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PLERIXAFOR

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 14.042,60

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PLERIXAFOR

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PLERIXAFOR

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O Plerixafor inibe a interação do estroma de medula óssea (SFD-1) com a molécula CXCR4 expressa nas células tronco hematopoiéticas, que são, então, liberadas para circulação [\(8\)](#), para posterior coleta. A dose usualmente prescrita do medicamento é de 0,24 mg/Kg [\(11\)](#) por 1 a 4 dias, com elevação máxima do número de células tronco circulantes cerca de 10 horas após a sua administração [\(12\)](#), a recomendação de uso é sempre em combinação com filgrastim.

Meta-análise que incluiu dois ensaios clínicos randomizados, entre pacientes com Linfoma Não Hodgkin e Mieloma Múltiplo, cuja intervenção se tratava da combinação de Plerixafor com Filgrastim e o comparador era apenas filgrastim, comprova a eficácia da combinação [\(13\)](#). Neste estudo sumarizador, que contou com 600 pacientes, a taxa de coleta bem sucedida foi maior no grupo combinado (RR 2,4, IC 95% 1,98-2,96, $p < 0,01$), de maneira que mais pacientes que receberam a intervenção conseguiram ser submetidos a um autotransplante [\(13\)](#). Todavia, o uso irrestrito de Plerixafor nem sempre se faz necessário e pode ser oneroso pelo alto custo da medicação. Muitos centros utilizam a estratégia “preemptiva” de utilização do Plerixafor, tendo em vista a correlação linear entre a quantidade de células tronco circulantes no quarto dia da mobilização e a quantidade de células coletadas ($r^2 = 0,899$, $p < 0,01$) [\(12\)](#). Nesta avaliação [\(12\)](#), a quantidade de células tronco circulantes ideal para se indicar plerixafor foi de 14 para um alvo de coleta de $3 \times 10^6/\text{Kg}$ de células tronco e de 25 para um alvo de coleta de $6 \times 10^6/\text{Kg}$ de células tronco, no entanto, ainda assim um alto número de pacientes necessitou de plerixafor, 68%.

Entre os efeitos adversos mais comuns relacionados ao plerixafor estão diarreia e náusea [\(11\)](#). Pacientes que recebem plerixafor o desfecho do autotransplante não parece ser prejudicado [\(13\)](#), com mortalidade em 12 meses muito semelhante a dos pacientes mobilizados apenas com filgrastim (RR = 1, IC 95% 0,59-1,69, $p = 1$).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Diminuir risco de falha de mobilização, viabilizar terapia de consolidação com transplante autólogo de medula óssea.

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

Conclusão

Tecnologia: PLERIXAFOR

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O caso clínico em tela tem indicação de transplante autólogo de medula óssea para consolidação de 2 RCm, conforme consensos de especialistas, baseados em estudos observacionais. Tendo em vista a pobre mobilização com regime padrão com filgrastim, estratégias para viabilizar a coleta de células tronco também são indicadas, tendo em vista a raridade da indicação em tela, LPA, a análise de estratégias de mobilização derivam de estudos entre pacientes com Mieloma Múltiplo e Linfomas Não Hodgkin. Todavia existem alternativas menos onerosas no Sistema Único de Saúde para sua realização que não foram esgotadas.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. Blood Cancer J. 30 de junho de 2021;11\(6\):1–9.](#)

2. [Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte M del R, Jacomo RH, et al. Improving acute promyelocytic leukemia \(APL\) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. Blood. 14 de março de 2013;121\(11\):1935–43.](#)

3. [Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. Blood. 15 de fevereiro de 2004;103\(4\):1237–43.](#)

4. [Pagnano KBB, Rego EM, Rohr S, de Lourdes Chauffaille M, Jacomo RH, Bittencourt R, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira - 2013. Rev Bras Hematol E Hemoter. 2014;36\(1\):71–89.](#)

5. [Silla L, Arantes A, Astigarraga C, Barroso KSN, Beltrame MP, Bettarello G, et al. HSCT FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA. J BONE MARROW Transplant Cell Ther. 11 de março de 2021;2\(1\):81–8.](#)

6. [de Botton S, Fawaz A, Chevret S, Dombret H, Thomas X, Sanz M, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de janeiro de 2005;23\(1\):120–6.](#)

7. [Determining eligibility for autologous hematopoietic cell transplantation - UpToDate \[Internet\]. \[citado 28 de outubro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/determining-eligibility-for-autologous-hematopoietic-cell-transplantation?search=autologous%20stem%20cell%20transplantation&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3504997251\]\(https://www.uptodate.com/contents/determining-eligibility-for-autologous-hematopoietic-cell-transplantation?search=autologous%20stem%20cell%20transplantation&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3504997251\)](#)

8. [Sources of hematopoietic stem cells - UpToDate \[Internet\]. \[citado 28 de outubro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/sources-of-hematopoietic-stem-cells?search=stem%20cell%20harvest&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/sources-of-hematopoietic-stem-cells?search=stem%20cell%20harvest&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](#)

9. [Giralt S, Costa L, Schriber J, DiPersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. Biol Blood Marrow Transplant. março de 2014;20\(3\):295–308.](#)

10. [Simione AJ, Neves HRA das, Silva CC da, Geraldo BL da SS, Pasquini MC, Colturato VAR, et al. Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: The first Brazilian summary slides. J BONE MARROW Transplant Cell Ther. 1o de outubro de 2021;2\(2\):p99–p99.](#)

11. [Plerixafor: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 29 de outubro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/plerixafor-drug-information?search=plerixafor&source=panel_search_result&selectedTitle=1~16&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/plerixafor-drug-information?search=plerixafor&source=panel_search_result&selectedTitle=1~16&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\)](#)

12. [Costa LJ, Alexander ET, Hogan KR, Schaub C, Fouts TV, Stuart RK. Development and validation of a decision-making algorithm to guide the use of plerixafor for autologous hematopoietic stem cell mobilization. Bone Marrow Transplant. janeiro de 2011;46\(1\):64–9.](#)

13. [Hartmann T, Hübel K, Monsef I, Engert A, Skoetz N. Additional plerixafor to granulocyte](#)

[colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev. 20 de outubro de 2015;\(10\):CD010615.](#)

14. Chaudhary L, Awan F, Cumpston A, Leadmon S, Watkins K, Tse W, et al. Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma patients treat in the novel therapy-era with plerixafor and G-CSF has superior efficacy but significantly higher costs compared to mobilization with low-dose cyclophosphamide and G-CSF. J Clin Apheresis. 2013;28(5):359–67.

15. plerixafor (Mozobil) [Internet]. [citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/plerixafor-mozobil-fullsubmission-59409/>

16. Plerixafor I CADTH [Internet]. [citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/plerixafor>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico, trata-se de paciente do sexo feminino de 56 anos com diagnóstico de Leucemia Pró-Mielocítica (LPA) diagnosticada em agosto de 2020. Após protocolo de quimioterapia convencional, durante fase de manutenção, apresentou recaída quando necessitou de nova terapia de indução. No momento encontra-se em remissão morfológico e molecular. Foi indicada pela equipe médica consolidação da atual resposta com transplante autólogo de medula óssea, no entanto, a tentativa de coleta do enxerto de células tronco hematopoiéticas não foi bem sucedida com o uso do medicamento padrão filgrastim.

A leucemia pró-mielocítica aguda decorre da translocação dos braços longos dos cromossomos 15 e 17. O produto da t(15;17)(q22;q21), transcrito PML-RARA, causa parada de maturação da série granulocítica e o fenótipo leucêmico conhecido com anemia, leucopenia com blastos circulantes, plaquetopenia, frequentemente acompanhado de coagulação intravascular disseminada (1). A combinação de estratégias de rápido reconhecimento desta doença, otimização de terapias de suporte e manejo da coagulopatia e emprego precoce do ácido trans-retinóico (ATRA) (2) melhorou muito os desfechos entre pacientes portadores da LPA. Entre pacientes tratados em regimes baseado em antraciclina e ATRA as taxa de recaída variam de 4,5% (IC-APL) (2) a 17,2% (LPA99) (3), este risco é mais alto entre pacientes que apresentam leucocitose ao diagnóstico (> 10.000/mm³).

A recaída / refratariedade ao protocolo padrão na LPA é definida como persistência de transcritos PML-RARA ao final da consolidação ou identificação de transcritos em indivíduos previamente negativos, em duas oportunidades distintas, separadas por 2-4 semanas. Nestes casos, recomenda-se reindução com poliquimioterapia (antraciclina e arabinosideo-C) e ATRA ou uso de Trióxido de Arsênio (1,4). Os pacientes que atingem a segunda resposta molecular completa (CR2m) recebem consolidação desta resposta com auto transplante de medula óssea (1,4,5). Em estudo observacional francês, publicado em 2005, 125 pacientes receberam transplante de medula óssea, destes 60% receberam auto-enxerto (6). O tempo médio entre a RC2 e transplante foi de 112 dias, a sobrevida livre de recaída e sobrevida geral foram de 79,4% e 59,8% em 6 anos. Estes pacientes foram comparados com pacientes que receberam apenas quimioterapia de re-indução, apesar do potencial viés de seleção e do risco de immortal time bias, os dados apresentados favorecem a consolidação com autotransplante para o desfecho sobrevida geral (p = 0,001) (6).

O transplante autólogo de medula óssea consiste na administração de doses elevadas de

quimioterapia/radioterapia seguido do enxerto de células tronco próprias empregado com intuito de recuperar a hematopoiese do indivíduo (7). Sem a administração do enxerto, a depender das doses e quimioterápicos empregados, esta recuperação não ocorreria, o que determinaria provável desfecho fatal. Para realização de um transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo, portanto, o paciente deve apresentar critérios clínicos de elegibilidade, indicação precisa, performance status adequado e ausência de disfunções orgânicas maiores (7).

A coleta do enxerto autólogo é ponto crítico para realização deste procedimento. A dose de células tronco coletada de sangue periférico mínima para realização do auto-transplante é de 2×10^6 / Kg do paciente, quantificada por citometria de fluxo pelo marcador CD34+ (8,9). Este procedimento se dá em duas etapas, primeiro ocorre 'mobilização' dessas células tronco para que atinjam a circulação sistêmica, segue-se, então, a 'coleta' através de um ou mais procedimentos de aférese. A mobilização é feita comumente com filgrastim, fator estimulante de colônia de granulócitos, em altas doses: 10-16 mcg/Kg/dia por 4-5 dias. Estratégias para aumentar a quantidade de células CD34+ circulantes incluem o uso do medicamento plerixafor e a mobilização pela associação de filgrastim com quimioterapia citotóxica. No Brasil, entre os centros ativos do Center for International Blood and Marrow Research (CIBMTR), entre 2017-2019 foram reportados 2.757 transplantes de células tronco hematopoiéticas, sendo aproximadamente 430 para o tratamento de leucemias mieloides agudas, a grande maioria destes alogênico (10).