Nota Técnica 54838

Data de conclusão: 18/11/2021 16:06:14

Paciente

Idade: 32 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Osório/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 1ª Vara Federal de Capão da Canoa

Tecnologia 54838

CID: C91.0 - Leucemia linfoblástica aguda

Diagnóstico: Leucemia linfoblástica 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: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DASATINIBE

Via de administração: VO

Posologia: dasatinibe 100 mg e 20 mg, tomar 1 cp de 100 mg e 2 cp de 20 mg ao dia, pelo período de 1 ano.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 1 ano(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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: DASATINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Mesilato de imatinibe, regimes baseados em poliquimioterapia, transplante alogênico de medula óssea e terapia paliativa.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Ladizac (produzido pela companhia farmacêutica Dr Reddy's do Brasil).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DASATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DASATINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DASATINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dasatinibe é um inibidor de tirosino quinase de segunda geração com potência 300-325 vezes maior do que o imatinibe conforme ensaio enzimático de fosforilação de sítios alvo da tirosino quinase (10,11). Entre seus efeitos adversos potencialmente preocupantes estão o desenvolvimento de derrames cavitários, hipertensão de artéria pulmonar, disfunção plaquetária com hemorragias e eventos adversos cardiovasculares.
Em estudo aberto de fase II, conduzido entre 36 pacientes com LLA Ph+ previamente expostos a regimes de tratamento baseados em imatinibe, foi administrado dasatinibe em dose inicial de 70 mg/dia, sendo permitido incremento na dose para até 100 mg/dia (12). A resposta hematológica geral entre estes casos foi de 50%, e a taxa de resposta hematológica maior foi de 58%. A duração de resposta mediana foi menor do que 4 meses. Em estudo aberto de fase III com o objetivo de avaliar melhor esquema posológico do dasatinibe em monoterapia (13), 84 pacientes foram randomizados a receber dasatinibe 140 mg uma vez ao dia ou dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia (dose total 140 mg/dia também). Neste estudo os respondedores tiveram sobrevida livre de progressão mediana de 4 meses no grupo de uma tomada diária, enquanto que o grupo que recebeu a dose fracionada em duas tomadas apresentou sobrevida mediana de 3 meses livres de progressão, tal diferença pouco relevante do ponto de vista clínico e também não estatisticamente significativa.
Estudo de fase II conduzido por Benajmini O. e cols. (14), foi combinado dasatinibe 70-100 mg/dia com o protocolo HyperCVAD (ciclofosfamida, dexametasona, doxorrubicina, vincristina alternado com arabinosídeo-C e metotrexate) entre pacientes com LLA Ph+ ou com LMC em crise blástica linfóide, no cenário de doença recaída ou refratária. Neste estudo, 35 dos 38 pacientes incluídos apresentaram resposta completa, após regime de indução (dentre os 3 pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento, de fato, 1 apresentava doença resistente, e 2 faleceram durante indução). No seguimento após 3,5 anos 38% dos pacientes estavam vivos e 29% estavam vivos sem evidência de neoplasia.
Conclui-se que embora seja tratamento objetivamente ativo, em monoterapia o uso de dasatinibe em doses de 70-140 mg/dia apresenta respostas de duração muito curta. Quando combinado com poliquimioterapia existem desfechos melhores reportados, no entanto incertezas existem acerca dos dados apresentados já que comparações com terapias ativas inexistem.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Incerto perante terapia ativa disponível no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: DASATINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A melhor evidência a respeito do uso de dasatinibe no tratamento de LLA Ph+ recaída ou refratária é baseada em estudos de braço único sem comparador ativo. Dúvidas a respeito da real eficácia do tratamento frente a controle ativo são razoáveis perante a evidência existente. Adicionalmente, a parte autora apresenta doença refratária e não tem histórico pessoal de ter explorado terapias ativas disponíveis no SUS (como transplante de medula óssea e o imatinibe).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia | SpringerLink [Internet]. [citado 14 de novembro de 2021]. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-53633-6_15
2. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). Blood. 15 de dezembro de 1992;80(12):2983–90.
3. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood. 15 de abril de 2007;109(8):3189–97.
4. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de janeiro de 2006;24(3):460–6.
5. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Dührsen U, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Cancer. 15 de maio de 2007;109(10):2068–76.
6. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela J-M, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 11 de junho de 2015;125(24):3711–9.
7. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring UJ, Binckebanck A, Gökbuget N, Atta J, et al. Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) treated with imatinib. Blood. 15 de fevereiro de 2004;103(4):1495–8.
8. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV, Durrant IJ, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. Blood. 7 de maio de 2009;113(19):4489–96.
9. 20201231_Relatorio_584_Dasatinibe_LLA_Ph_positivo.pdf [Internet]. [citado 14 de novembro de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_584_Dasatinibe_LLA_Ph_positivo.pdf
10. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of

Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res. 1o de junho de 2005;65(11):4500–5.
11. Dasatinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 14 de novembro de 2021]. DisponívelEm:https://www.uptodate.com/contents/dasatinib-drug-information?search=dasatinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
12. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood. 1o de outubro de 2007;110(7):2309–15.
13. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, Larson RA, Reiffers JJ, Ehninger G, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. Am J Hematol. março de 2010;85(3):164–70.
14. Benjamini O, Dumlao TL, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. Am J Hematol. março de 2014;89(3):282–7.
15. dasatinib (Sprycel)-non-sub-SMC2192 [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 14 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dasatinib-sprycel-non-sub-smc2192/
16. dasatinib-psd-march-2019.pdf [Internet]. [citado 14 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/dasatinib-psd-march-2019.pdf
17. Overview | Dasatinib for treating Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (terminated appraisal) | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 14 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta714

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente com 29 anos de idade, sexo feminino, diagnosticada com Leucemia Linfoblástica Aguda com t(9;22) (LLA-Ph+) em dezembro de 2017, sendo submetida ao protocolo de tratamento baseado em poliquimioterapia BFM. Não há referência nos autos do processo do uso do medicamento imatinibe pela parte. Apresentou inicialmente resposta completa, todavia ao longo do seguimento do protocolo, a mesma apresentou recaída da doença oncológica, esta recaída foi precedida por doença residual mensurável (método de avaliação não divulgado).
A LLA Ph+ é uma doença caracterizada pela proliferação de precursores hematopoiéticos da linhagem linfóide que infiltram medula óssea e diversos tecidos corpóreos (por exemplo, linfáticos, nervos cranianos e periféricos, gengivas, baço e meninges/sistema nervoso central) (1). Este subtipo específico corresponde a até 30% das LLA, muitas vezes se apresentando como emergência clínica, com leucocitose importante e síndrome de lise tumoral. Previamente ao advento dos inibidores de tirosino quinase (TKI), o prognóstico desta doença era muito reservado com baixa taxas de resposta completa (RC), sobrevida geral (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) a longo prazo. Em estudo inicial do Cancer Alliance Leukemia Group B

(entre pacientes tratados com regime de poliquimioterapia sem TKI) a presença da t(9;22) demonstrou impacto negativo com 71% dos pacientes atingindo RC e a sobrevida mediana de apenas 11,2 meses (2). Entre 1.522 pacientes tratados no protocolo britânico UK ALL XII / ECOG 2993 (3), 267 pacientes apresentavam a t(9;22), estes pacientes tiveram desfechos muito inferiores, em 5 anos de seguimento, quando comparados com pacientes sem a mutação, com redução da sobrevida geral 19% menor ao longo do seguimento (3).
A incorporação dos TKI a esquemas terapêuticos da LLA-B Ph+ foi uma evolução do tratamento com aumento das taxa de resposta completa para índices maiores do que 90% (4–6) com vantagem sobre os resultados históricos de 50-70%. No cenário da doença refratária o Imatinib também demonstrou atividade, ainda que discreta em monoterapia, em estudo prospectivo de fase II com 68 pacientes portadores de LLA Ph1+ refratária a quimioterapia (sem TKI), que receberam imatinib 400-600 mg/dia. Cerca de 70% dos pacientes apresentaram resposta hematológica geral objetiva, sendo que apenas 30% apresentaram resposta completa. Entre os respondentes, o tempo médio para progressão foi de 5,4 meses (7). Em estudos que avaliaram o impacto do transplante alogênico de medula óssea nesta população, destacam-se subanálise do UKALL XII / ECOG 2993 (8) e estudo francês mais recente (6). No primeiro, da 'era pré TKI', em análise tipo 'landmark' (a partir de 12 meses de seguimento), a realização de transplante alogênico aparentado esteve associado a melhor SG (44% vs 19%) quando comparado com consolidação/manuntenção com quimioterapia. Já no segundo, análise do tipo 'randomização genética' (doador disponível vs não disponível) a realização de transplante alogênico reduziu em 54% o risco de recaída (HR = 0,46 [IC95% 0,3-0,72, p=0,006]).