

Nota Técnica 58751

Data de conclusão: 16/12/2021 15:08:42

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 58751

CID: C92.1 - Leucemia mielóide crônica

Diagnóstico: Leucemia mieloide crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e hemograma compatíveis com suspeita de mieloproliferação, além de biópsia de medula óssea com diagnóstico de síndrome mieloproliferativa, cariótipo com resultado de 46,XX,t(19;22)(q34;q11) e RNA quantitativo da translocação BCR- ABL p210 compatível.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MESILATO DE IMATINIBE

Via de administração: VO

Posologia: imatinibe 400 mg 30 cps/mês contínuo. Tomar 1cp, via oral 1x/dia, contínuo, por tempo indeterminado

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: Nenhuma acima

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MESILATO DE IMATINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para tratamento da LMC o SUS disponibiliza os seguintes medicamentos - hidroxiureia, interferona, dasatinibe, nilotinibe e outros quimioterápicos. Ainda, está disponível o transplante de medula óssea.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MESILATO DE IMATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 7.654,54

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MESILATO DE IMATINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MESILATO DE IMATINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Com a elucidação do mecanismo molecular da LMC, veio um entendimento mais completo dos desarranjos da biologia molecular associados à doença, culminando no desenvolvimento de medicamentos orais, altamente eficazes no seu tratamento, os inibidores de tirosinoquinase (TKIs). Os TKIs orais têm como alvo a tirosinoquinase constitutivamente ativa, implicada na patogênese da LMC. Dessa forma, são o tratamento inicial de escolha para a maioria dos pacientes com LMC. Os três medicamentos dessa classe disponíveis para tratamento são o imatinibe, o dasatinibe e o nilotinibe (3).

Os primeiros ensaios clínicos de TKIs na LMC avaliaram o imatinibe em pacientes refratários ou intolerantes à terapia com interferon, que era o padrão de tratamento antes da disponibilidade do imatinibe (3). Posteriormente, o ensaio clínico randomizado IRIS comparou o imatinibe com a terapia com interferon em pacientes não tratados previamente na fase crônica (4). Neste estudo foram incluídos 1.106 pacientes com LMC sem tratamento prévio que foram randomizados para receber imatinibe (553 pacientes) ou interferon alfa mais citarabina em baixa dose (553 pacientes). O cruzamento para o grupo alternativo era permitido se o paciente apresentasse falha ao tratamento ou intolerância. Os pacientes foram avaliados quanto às respostas hematológicas e citogenéticas, efeitos tóxicos e taxas de progressão. Após um acompanhamento médio de 19 meses, a taxa estimada de uma resposta citogenética importante (0 a 35 por cento das células em metáfase positivas para o cromossomo Filadélfia) em 18 meses foi de 87,1% (IC95% 84,1 a 90,0%) no grupo de imatinibe e 34,7% (IC95% 29,3 a 40,0%) no grupo que recebeu interferon alfa mais citarabina ($P < 0,001$). As taxas estimadas de resposta citogenética completa foram 76,2% (IC95% 72,5 a 79,9%) e 14,5% (IC95% 10,5 a 18,5%), respectivamente ($P < 0,001$). Aos 18 meses, a taxa estimada de pacientes livres de progressão para LMC em fase acelerada ou crise blástica foi de 96,7% vs. 91,5% no grupo de terapia combinada ($P < 0,001$). Nenhum benefício de sobrevida foi demonstrado devido ao grande número de pacientes que mudaram do grupo combinado para o grupo imatinibe.

Um seguimento deste mesmo estudo, publicado em 2017, avaliou os pacientes após uma média de quase 11 anos (5). Dada a alta taxa de cruzamento entre os pacientes que foram aleatoriamente designados para receber interferon alfa mais citarabina (65,6%) e a curta duração da terapia antes do cruzamento nesses pacientes (mediana, 0,8 anos), estas análises focaram em pacientes que haviam sido atribuído aleatoriamente para receber imatinibe. Entre os pacientes no grupo do imatinibe, a taxa de sobrevida global estimada em 10 anos foi de 83,3%. Aproximadamente metade dos pacientes (48,3%) que foram aleatoriamente designados para receber imatinibe completaram o tratamento do estudo com imatinibe e 82,8% tiveram uma resposta citogenética completa. Os eventos adversos graves que foram considerados

pelos investigadores como relacionados com o imatinib foram pouco frequentes e ocorreram com maior frequência durante o primeiro ano de tratamento.

Em relação à hepatotoxicidade secundária ao imatinibe, um recente estudo avaliou retrospectivamente 177 pacientes que receberam imatinibe de outubro de 2012 a setembro de 2017 (6). A proporção de pacientes com hepatotoxicidade em 90 dias após a administração de imatinibe foi de 33,9%. O uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) aumentaram a incidência de hepatotoxicidade em aproximadamente 3,8 vezes e dobraram o risco de tempo para atingir a hepatotoxicidade. Os doentes com doença hepática ou portadores do vírus da hepatite B (VHB) tinham um risco 8 vezes superior de hepatotoxicidade e um risco 5,2 vezes superior de hepatotoxicidade em comparação com aqueles sem doença hepática ou VHB. Pacientes com peso corporal inferior a 55 kg apresentaram risco 2,2 vezes maior de ocorrência de hepatotoxicidade. Os pacientes com uma dose de imatinibe maior do que 400 mg tiveram um risco 2,3 vezes maior de tempo para atingir a hepatotoxicidade em comparação com aqueles com uma dose de imatinibe menor ou igual a 400 mg.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE IMATINIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade demonstrando que o imatinibe é eficaz no tratamento da LMC, com taxas de resposta da ordem de 80%. Estas evidências são oriundas majoritariamente de estudos em pacientes sem tratamento prévio.

No caso em tela, o seu uso está sendo considerado como sendo de terceira linha, porém aqui cabe ressaltar que a paciente não apresentou falha aos tratamentos anteriores e sim precisou ter os medicamentos suspensos por toxicidade. Além disso, há o dado de resposta prévia ao imatinibe e aos outros medicamentos da mesma classe (durante o período em que a paciente tolerou o seu uso). Também cabe ponderar que existe o risco da paciente apresentar novamente toxicidade hepática pelo uso do imatinibe, por isso a monitorização deste efeito adverso será de suma importância.

Por fim, a nossa conclusão é favorável ao fornecimento do medicamento. Apesar de não ser uma urgência, sugerimos que este seja iniciado o mais breve possível. Também sugerimos que a liberação seja feita por três meses, com os próximos meses sendo liberados se paciente apresentar alguma resposta e, principalmente, não apresentar toxicidade ao tratamento. Considerando que este medicamento está disponível no SUS para tratamento da doença em questão, como primeira linha de tratamento, também sugerimos que este seja dispensado pelo próprio CACON em que a paciente vem recebendo tratamento ao invés de gerar uma compra judicial.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Etten RAV. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. UpToDate. Topic 4543. Version 48.0.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Disponível em http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/PCDT_LeucemiaMieloideCr%C3%B4nicaAdulto_Retificada.pdf
3. Schiffer CA, Atallah E. Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia. UpToDate. Topic 4496. Version 35.0.
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ, IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994.
5. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, Baccarani M, Deininger MW, Cervantes F, Fujihara S, Ortmann CE, Menssen HD, Kantarjian H, O'Brien SG, Druker BJ, IRIS Investigators. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917.
6. Han JM, Yee J, Cho YS, Gwak HS. Factors Influencing Imatinib-Induced Hepatotoxicity. Cancer Res Treat. 2020 Jan;52(1):181-188.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance [TA70]. Published date: 22 October 2003. Last updated: 21 January 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta70/chapter/1-Guidance>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portadora de leucemia mieloide crônica (LMC) desde 2002, sendo inicialmente submetida a tratamento com interferon sem resposta adequada. Em 2004 foi iniciado tratamento com imatinibe com boa resposta, porém precisou suspender o tratamento em junho de 2010 por toxicidade hepática. Passou então a receber nilotinibe, porém em agosto de 2010 também precisou suspender este medicamento por toxicidade hepática. Então, iniciou tratamento com dasatinibe com boa resposta até maio de 2020, quando foram evidenciados efeitos adversos que levaram a suspensão do mesmo (hipertensão pulmonar severa e derrame pleural). Em exames depois

disso, foi evidenciada perda da resposta ao tratamento e funções hepática e renal normais. Neste contexto, é pleiteado o tratamento com imatinibe. Questionada sobre a toxicidade anteriormente apresentada a prescritora relata que o episódio aconteceu há mais de 10 anos e agora apresenta exames de avaliação da função hepática normais. Além disso, apresenta contra indicações formais as opções terapêuticas disponíveis, restando somente a opção do imatinibe para tratamento da LMC. Está recebendo hidroxiureia para controle da leucocitose e além da LMC apresenta hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica com infarto agudo do miocárdio em fevereiro de 2020 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Dessa forma, podemos dizer que a paciente em tela apresenta resposta aos fármacos inibidores da tirosinoquinase (não podendo ser classificada como não respondedora), porém com toxicidades que limitam o seu uso. Atualmente apresenta contra indicações absolutas a dois deles (dasatinibe e nilotinibe), restando somente o imatinibe como alternativa.

A leucemia mieloide crônica (LMC; também conhecida como leucemia mielocítica crônica, mielóide crônica ou leucemia granulocítica crônica) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela produção desregulada e proliferação descontrolada de granulócitos maduros e em maturação com diferenciação razoavelmente normal. A LMC está associada à fusão de dois genes: BCR (no cromossomo 22) e ABL1 (no cromossomo 9) resultando no gene de fusão BCR-ABL1. Essa fusão anormal costuma resultar de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, t (9; 22) (q34; q11), que dá origem a um cromossomo 22 anormal chamado cromossomo Filadélfia (Ph). Essa alteração genética leva, em última análise, a desregulação de uma proteína (tirosina quinase) que está implicada na patogênese da LMC (1,2).

A marca clínica da LMC é a produção descontrolada de granulócitos maduros e em maturação, predominantemente neutrófilos, mas também basófilos e eosinófilos. Na ausência de tratamento, a LMC tem um curso clínico trifásico ou bifásico à medida que progride de uma fase crônica para uma fase acelerada e para uma crise blástica terminal. Às vezes, passa da fase crônica diretamente para a crise blástica, principalmente quando a fase blástica é linfóide (2).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto do Ministério da Saúde (2), a LMC pode ser tratada com hidroxiureia, alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina, inibidores de tirosinoquinase (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e transplante de medula óssea. O medicamento de eleição para o tratamento da LMC é o mesilato de imatinibe, que produz respostas citogenética e molecular mais expressivas e é mais bem tolerado do que a alfa- interferona, tendo sido incorporado no SUS em 2001. Outros medicamentos inibidores de tirosinoquinase, como o dasatinibe e o nilotinibe, são alternativas atuais à falha terapêutica ou intolerância ao imatinibe.