Nota Técnica 70990

Data de conclusão: 01/04/2022 17:57:34

Paciente

Idade: 46 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Jaguari/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 Substituto da 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 70990

CID: C92.1 - Leucemia mielóide crônica

Diagnóstico: Leucemia mielóide crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): relatório médico preenchido à Defensoria Pública da União

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 100mg, tomar 1 comprimido via oral 1x ao dia, período mínimo de 6 meses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: Nenhuma acima

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? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DASATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 21.984,16

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 (7,8). Entre seus efeitos adversos potencialmente preocupantes estão o desenvolvimento de derrames cavitários, hipertensão de artéria pulmonar, disfunção plaquetária com hemorragias e eventos adversos cardiovasculares.
Após falha de Imatinibe, ou seja, em terapia de segunda linha, o Dasatinibe é capaz de induzir resposta terapêutica com índices de resposta hematológica completa e resposta citogenética maior que variam de 68-92% e 44-63% (9,10) respectivamente. Ademais estes pacientes apresentam desfechos duradouros com sobrevida geral de 91% e sobrevida livre de progressão de 80% em 2 anos (10), resultados demonstrados em estudos de qualidade metodológica razoável. Todavia, após falha de imatinibe seguido de falha de TKI de 2ª geração, o uso de um TKI de 2ª geração (Nilotinibe ou Dasatinibe) em terceira linha é respaldado na literatura apenas por séries de casos com menos de 100 pacientes. Nestas séries (11–15) as taxas de resposta hematológica completa variam de 43-89% e as taxas de resposta citogenética maior variam entre 8,6 e 50%. Os desfechos clínicos nestas séries de casos são piores, particularmente entre os pacientes que apresentam LMC-CB ou LMC-FA, quando do início do TKI.
Um estudo de base populacional Sueca, conduzido entre 2007 e 2014, relatou o desfecho de 14 pacientes submetidos a TMO alogênico com doença em Fase Acelerada ou Crise Blástica, sendo a sobrevida geral em 5 anos de 36,9% (IC 95% 17,7-76,8%). Este resultado é bastante inferior ao apresentado entre pacientes transplantados em primeira Fase Crônica (CP1) ou Fase Crônica Posterior (CP2 ou maior), 96,2% e 70,1%, respectivamente. Em estudo do grupo de colaboração em transplante EBMT, que incluiu apenas pacientes com LMC transplantados após uso de TKI de 2ª geração, a presença de doença em fase avançada (LMC-FA ou em CP2 ou maior) teve impacto negativo com sobrevida geral de 57% em 5 anos de seguimento, quando comparado com 67% entre os pacientes transplantados em primeira fase crônica.
O uso de TKIs como terapia de manutenção após transplante de medula óssea foi avaliado em estudo retrospectivo conduzido por DePhillip e colaboradores entre 26 pacientes com LMC-FA ou CB e Leucemia Linfoblástica Aguda com t(9;22) (16). Nesta série o TKI mais utilizado foi o Dasatinibe (n = 14), sendo a duração mediana de tratamento de 16 meses, e, após uma mediana de seguimento de 3,6 anos, a sobrevida geral e sobrevida livre de recaída em 5 anos foi de 78% e 61%, respectivamente (16). Em estudo de registro do Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), 89 pacientes candidatos a receber TKI após 100 dias da infusão do enxerto de medula óssea foram comparados com 301 pacientes que não receberam manutenção com TKI (em análise tipo landmark) (17). Nesta série o TKI mais utilizado também foi o Dasatinib e incluiu apenas pacientes com LMC. Contraintuitivamente, as taxa de recaída em 2 anos foram maiores entre pacientes que receberam manutenção com TKI (33% [IC95% 23-43%] vs 22% [IC95% 17-38%], p = 0,04), ainda que a sobrevida geral em 5 anos (a partir do D+100) não foi diferente entre os dois

grupos 61% [IC95% 50-72%] e 57% [IC95% 52-67%], p = 0,61.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: induzir nova fase crônica antes de transplante alogênico de medula óssea.

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

Conclusão

Tecnologia: DASATINIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Concluímos a partir do acima exposto que o Dasatinibe é capaz de induzir resposta hematológica completa e colocar o paciente em segunda fase crônica (CP2) em percentuais razoáveis. O transplante alogênico de medula óssea realizado em fase crônica parece ter desfechos melhores quando comparado aos desfechos entre pacientes em fase acelerada e em crise blástica, cenário atual em que a parte autora se encontra. Por outro lado, não existe evidência clínica atual de benefício no emprego de TKI como terapia de manutenção pós transplante alogênico de medula óssea.
Apesar de eletivo, o tratamento não deve ser postergado, sendo assim sugerimos que o fármaco seja fornecido o mais brevemente possível. Cabe a equipe assistente reavaliar em até 6 meses se o paciente foi submetido ao transplante alogênico de medula óssea após início do tratamento meses para a definição de ciclos adicionais ou suspensão da terapia solicitada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Chronic Myeloid Leukemia | Rüdiger Hehlmann | Springer [Internet]. [citado 20 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.springer.com/gp/book/9783030719128
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. junho de 2020;95(6):691–709.
3. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT [Internet]. Ministério da Saúde. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. abril de 2020;34(4):966–84.
5. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O'Brien S, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. Blood. 1o de dezembro de 2007;110(12):4005–11.
6. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. julho de 2020;26(7):1247–56.
7. 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.
8. 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
9. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 15 de junho de 2006;354(24):2531–41.
10. Shah NP, Kim D-W, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PED, Enrico A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica. fevereiro de 2010;95(2):232–40.
11. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, O'Brien S, Giles F, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. Blood. 15 de janeiro de 2007;109(2):497–9.
12. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. Blood. 16 de dezembro de 2010;116(25):5497–500.
13. Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. Haematologica. março de 2013;98(3):399–403.
14. Ribeiro BF, Miranda ECM, Albuquerque DM de, Delamain MT, Oliveira-Duarte G, Almeida MH, et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors--a single center experience. Clin Sao Paulo Braz. agosto de 2015;70(8):550–5.
15. Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, Grokoski KC, Pereira MP, Bugs N, et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? Hematol Transfus Cell Ther. setembro de 2019;41(3):222–8.
16. DeFilipp Z, Langston AA, Chen Z, Zhang C, Arellano ML, El Rassi F, et al. Does Post-Transplant Maintenance Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors Improve Outcomes of Patients With High-Risk Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia? Clin Lymphoma Myeloma Leuk. agosto de 2016;16(8):466-471.e1.
17. DeFilipp Z, Ancheta R, Liu Y, Hu Z-H, Gale RP, Snyder D, et al. Maintenance Tyrosine Kinase Inhibitors Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. março de 2020;26(3):472–9.
18. 1 Recommendations | Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for treating imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 20 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta425/chapter/1-Recommendations
19. 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/
20. Hirt C, Iannazzo S, Chiroli S, McGarry LJ, le Coutre P, Stenke L, et al. Cost Effectiveness of

the Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Ponatinib, vs. Second-Generation TKIs or Stem Cell Transplant, as Third-Line Treatment for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. Appl Health Econ Health Policy. agosto de 2019;17(4):555–67.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo relatório médico fornecido à Defensoria Pública da União, a parte autora apresentou resistência ao tratamento de primeira linha da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) com Imatinibe em 2017, sendo iniciada terapia de segunda linha com Nilotinibe. Apresentou progressão da doença para LMC em fase acelerada, com 17% de Blastos ao mielograma, persistência de transcritos BCR-ABL e progressão clonal com cromossomo Philadelphia adicional e trissomia do cromossomo 8, ao exame de citogenética convencional. Atualmente encontra-se em avaliação para Transplante Alogênico de Medula Óssea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Portanto trata-se de paciente com LMC em fase acelerada (ou “em transformação”) após duas linhas de tratamento e pleiteia em terceira linha o inibidor de tirosino quinase de segunda geração Dasatinibe, inclusive para uso após realização do transplante de medula óssea.
A LMC é neoplasia de células tronco hematopoiéticas resultante da translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22, a t(9;22)(q34;q11) também conhecido como cromossomo Philadelphia, que resulta na formação do gene de fusão BCR-ABL1 que apresenta atividade de tirosino quinase de maneira continuada (1). Entre os achados clínicos sugestivos desta patologia estão leucocitose acompanhada de eosinofilia e basofilia, presença de “desvio à esquerda” na leucometria, que pode incluir blastos e as formas “intermediárias” da série granulocítica neutrofílica (pró-mielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonados e segmentados), esplenomegalia, anemia em graus variados, plaquetose e plaquetopenia. A maioria (90%) dos pacientes recebem diagnóstico na chamada fase crônica (LMC-FC), e 40% destes pacientes descobrem a doença ao realizar um hemograma fortuitamente. A incidência anual estimada desta patologia é de 1-2 casos por 100.000 adultos segundo estimativas internacionais (2), afeta homens com maior frequência que mulheres, e a mediana de idade ao diagnóstico é de 57-59 anos (3,4). No Brasil, no ano de 2019, foram registrados 127.134 procedimentos de quimioterapia para LMC em adultos, de maneira que se estimou uma prevalência de cerca de 15.892 casos no país naquele ano (3).
A história natural da progressão da doença é sabida. A duração da fase crônica pode ser longa e de curso indolente (3), a fase acelerada da LMC (LMC-FA) e a crise blástica (LMC-CB) são formas mais agressivas e apresentam risco para desfechos negativos, inclusive óbito. A duração mediana da LMC-FA é de 1-1,5 anos até progressão ou óbito e da LMC-CB é de 6 meses até progressão ou óbito. Com o acima descrito, fica evidente o estágio avançado da doença do paciente, pois pelas características acima descritas é iminente a progressão da doença para crise blástica.
O advento dos inibidores de tirosino quinase (TKI; imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib) revolucionou o tratamento da LMC. Pacientes que, até o final do século passado, apresentavam uma expectativa de vida de 20% em 10 anos, passaram a apresentar uma expectativa de vida de 80-90% em 10 anos (2). Entre os pacientes tratados em primeira linha com Imatinib, 10-15% terão tratamento suspenso por intolerância e 20-25%, por não atingirem critérios de resposta ótimos, conforme consenso do European Leukemia Net (ELN) (1,4). A monitorização de resposta ao tratamento, se dá por hemogramas seriados, análise de cariótipo

e quantificação de transcritos BCR-ABL1 por método de reação em cadeia de polimerase quantitativa (PCR) avaliados conforme a escala internacional (IS). Defini-se como falha de tratamento, para pacientes em fase crônica, > 10% de transcritos BCR-ABL1 após 6 meses de tratamento, > 1% de transcritos BCR-ABL1 após 12 meses de tratamento e a qualquer momento após isso se > 1% de transcritos BCR-ABL1, surgimento de mutações que conferem resistência ao inibidor de tirosino quinase em uso ou surgimento de alterações citogenéticas adicionais de alto risco para progressão (a saber cromossomo Philadelphia adicional, +8, i(17p), abn(3q26), +19, -7/7q-, 11q23).

Em caso de falha terapêutica, definida pelos critérios acima, é conduta recomendada que a escolha do TKI subsequente seja baseada no perfil de efeitos adversos e no perfil de mutações do domínio quinase (KD) do gene BCR-ABL1 (1,2,4,5). A maioria das mutações do BCR-ABL1 KD são tratáveis com TKIs de segunda geração, com exceção da mutação do T315I, sensível apenas ao ponatinib (2,4). Entre pacientes que apresentam resistência a um TKI de segunda geração, a chance de se atingir uma resposta terapêutica profunda e duradoura é baixa, de maneira que é consenso a indicação de Transplante Alogênico de Medula Óssea (4,6).