

Nota Técnica 75463

Data de conclusão: 09/05/2022 21:13:10

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Lavras do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bagé

Tecnologia 75463

CID: C92.1 - Leucemia mielóide crônica

Diagnóstico: Leucemia mieloide crônica

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 20 mg, 02 comprimidos, 1x/dia uso contínuo

Uso contínuo? Sim

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: o dasatinibe é uma alternativa disponível do SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DASATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 5.501,78

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 tirosina quinase de segunda geração 325 vezes mais potente que o imatinibe (8,9). Entre seus efeitos adversos potencialmente preocupantes estão o desenvolvimento de derrames cavitários (derrame pleural ou pericárdico), hipertensão de artéria pulmonar, disfunção plaquetária com hemorragias e eventos adversos cardiovasculares.

Em estudo aberto de fase II pacientes com histórico de resistência ou intolerância ao imatinibe em primeira linha receberam dasatinibe em dose de 70 mg duas vezes ao dia. Reduções de dose para 100 mg/dia e 80 mg/dia era permitida (10) entre pacientes com toxicidade hematológica grau 3 ou toxicidade não hematológica grau 4. Cento e oitenta e seis pacientes foram incluídos neste estudo (127 resistência a imatinibe, 59 intolerância a imatinibe). Neste estudo resposta hematológica completa (RHC), definida como normalização do hemograma, foi observada em 90% (IC 95% 85,1 a 94,2%) dos pacientes observados, sendo as respostas observadas duradouras (apenas 8 de 168 pacientes que atingiram RHC apresentaram progressão da doença) (10). Outro estudo de fase II, pacientes com LMC em fase crônica resistentes a tratamento com imatinibe foram randomizados a receber imatinibe 600 mg ao dia ou dasatinibe 140 mg ao dia (11). Para evitar-se risco de viés pacientes com mutações que conferiam sabida resistência ao imatinibe foram excluídas. As taxas de resposta completa foram maiores no grupo dasatinibe 93% (IC95% 86,2 a 97,2%) vs 82% (IC95% 68 a 91,2%); P=0,034, e as taxa de controle citogenético parcial ou completa foram maiores no grupo dasatinibe 52% (IC95% 42,3 a 62,5%) e 33% (IC95% 19,9 a 47,5%); P=0,023. As taxas de falha terapêutica foram mais altas no grupo de imatinibe em 6 meses 76% vs 15% no grupo dasatinibe, portanto uma redução do risco de falha de 84% (hazard ratio 0,16; IC 95% 0,1 a 0,26; P<0,001) (11).

Estudo de fase III, entre pacientes com LMC fase crônica após falha de imatinibe, randomizou pacientes a receber 4 esquemas de dasatinibe das seguintes maneiras: 100 mg uma vez ao dia, 50 mg duas vezes ao dia, 140 mg uma vez ao dia e 70 mg duas vezes ao dia (12). Após 724 pacientes terem sido avaliados, 670 pacientes participaram deste estudo. A dose diária de 100 mg demonstrou-se não inferior a dose de 140 mg/dia para o desfecho resposta hematológica maior -0,8% (IC95% -9,6 a 8,0%), sendo a margem de não inferioridade aceitável de até 15%. Da mesma forma, a administração em duas tomadas diárias foi não inferior ao esquema em uma tomada diária diferença 2,8% (IC95% -6% a 11,6%) (12).

Entre pacientes com LMC em tratamento com TKI mielossupressão é um evento adverso frequente principalmente entre pacientes com alta carga tumoral ao diagnóstico. Entre pacientes tratados com dasatinibe em primeira linha neutropenia, trombocitopenia e anemia graus 3-4 ocorreram em 21%, 19% e 10% dos pacientes participantes de estudo de fase III (13). Entre pacientes com citopenias intensas, interrupção da medicação até recuperação hematemétrica e redução da dose do TKI são condutas comuns e recomendadas (13), no entanto existe preocupação em relação a diminuição da eficácia da terapia instituída.

Interessantemente, estudo de fase II, conduzido entre indivíduos idosos japoneses com LMC-FC (14), avaliou o uso de dasatinibe em dose inicial de 20 mg/dia. Neste estudo se desfechos subótimos eram observados em 3, 6 e 9 meses de seguimento a dose do TKI era aumentada,

e caso contrário ela era mantida. Entre os 52 pacientes arrolados no estudo, 31 (60%) atingiram resposta molecular maior em 12 meses de seguimento, sendo que 21 destes pacientes utilizaram a menor dose oferecida pelo estudo, i.e. 20 mg/dia (20% da dose recomendada em bula atualmente) (14). Limitações a respeito da aplicabilidade externa são preocupantes para extrapolações dos seus resultados, uma vez que este estudo foi conduzido entre pacientes japoneses idosos (mediana de idade dos participantes era 77 anos).

Estudo franco-canadense, conduzido por Rousselot e colaboradores avaliou redução de dose do dasatinibe entre pacientes portadores de LMC em fase crônica tratados em primeira linha (15). Neste estudo, pacientes que apresentavam níveis séricos elevados de dasatinibe durante monitorização foram randomizados a manter a dose usual, i.e. 100 mg/dia, ou reduzirem a dose ajustada conforme farmacocinética. O desfecho primário foi a taxa de eventos adversos primários. Oitenta pacientes com exposições elevadas a dasatinibe foram randomizados 38 para o grupo ajuste terapêutico (AT) e 42 para o grupo controle (i.e. 100 mg/dia) (15). O grupo AT teve redução significativa de suas doses (dose mediana 100 mg vs 60 mg), ainda que o desfecho primário de eventos adversos significativos em 12 meses não tenha sido diferente nos dois grupos (41%; IC95% 28 a 57 vs. 37%; IC95% 24 a 54), as taxas de derrame pleural foram menores no grupo de ajuste (13,2% vs. 42,8%; P=0,006). Da mesma forma a taxa de resposta molecular maior em 36 meses de seguimento foi não diferente, observou-se 78% (IC95% 55 a 95) de RMM no grupo AT e 59% (IC95% 44 a 76) no grupo controle, P=0,978 (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: atingir e manter resposta hematológica completa, resposta citogenética parcial ou completa e manter doença em remissão.

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

Conclusão

Tecnologia: DASATINIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Concluímos, primeiramente, que dasatinibe é terapia de segunda linha adequada no manejo da Leucemia Mieloide Crônica adultos em fase crônica que apresentam refratariedade ou intolerância ao imatinibe, conforme evidência apresentada e recomendação vigente no PCDT. Ainda que a dose mínima prevista no PCDT seja de 80 mg, existe evidência oriunda de estudos de fase II entre pacientes tratados em primeira linha com doses menores de dasatinibe (20 e 60 mg) que demonstram resultados semelhantes ao dos pacientes tratados com a dose completa da medicação (100 mg). Consideramos portanto a medicação e posologia pleiteadas adequadas.

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](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. Ministério da Saúde. *PCDT de Leucemia Mieloide Crônica.* Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210310_Relatorio_Recomendacao_528_-PCDT_Leucemia_Miелоide_Crônica_-adulto.pdf
 8. 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.
 9. *Dasatinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 14 de novembro de 2021]. Disponível em: 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*
 10. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. *Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy.* *Blood.* 15 de março de 2007;109(6):2303–9.
 11. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. *Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial.* *Blood.* 15 de junho de 2007;109(12):5143–50.
 12. Shah NP, Kantarjian HM, Kim D-W, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. *Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia.* *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1o de julho de 2008;26(19):3204–12.
 13. Rea D. *Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia.* *Ann Hematol.* abril de 2015;94 Suppl 2:S149-158.
 14. Murai K, Ureshino H, Kumagai T, Tanaka H, Nishiwaki K, Wakita S, et al. *Low-dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (DAVLEC): a single-arm, multicentre, phase 2 trial.* *Lancet Haematol.* dezembro de 2021;8(12):e902–11.
 15. Rousselot P, Mollica L, Guilhot J, Guerci A, Nicolini FE, Etienne G, et al. *Dasatinib dose optimisation based on therapeutic drug monitoring reduces pleural effusion rates in chronic myeloid leukaemia patients.* *Br J Haematol.* julho de 2021;194(2):393–402.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é paciente de 68 anos com diagnóstico de LMC fase

crônica de acordo com laudo médico. Apresentou intolerância “grau IV” em primeira linha de tratamento com imatinibe. Em 2019, iniciou tratamento com dasatinibe 100 mg/dia que foi iniciado após judicialização, como apresentou toxicidade hematológica maior pleiteia tratamento com doses menores de dasatinibe na dose de 40 mg/dia.

A LMC é neoplasia de células tronco hematopoéticas 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 condição 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 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.

O advento dos inibidores de tirosino quinase (TKI; imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe) 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 imatinibe, 10-15% terão tratamento suspenso por intolerância (como o caso em tela) 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 ponatinibe (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).