Nota Técnica 318473

Data de conclusão: 28/02/2025 00:42:40

Paciente

Idade: 37 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Alvorada/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 318473

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: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TRIÓXIDO DE ARSÊNIO

Via de administração: EV

Posologia: Trióxido de Arsênio 2mg/ml. No primeiro mês: realizar 12mg EV 1x ao dia por 30 dias - 30 ampolas. Após: realizar 12mg EV 1x no dia por 5 dias, por 4 semanas - 20 ampolas.

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? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TRIÓXIDO DE ARSÊNIO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TRIÓXIDO DE ARSÊNIO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TRIÓXIDO DE ARSÊNIO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TRIÓXIDO DE ARSÊNIO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O trióxido de arsênio é um tratamento que atua através da indução de diferenciação e apoptose nas células leucêmicas. Este medicamento provoca alterações morfológicas significativas e fragmentação do DNA, contribuindo diretamente para a morte celular. Adicionalmente, interfere com a proteína de fusão leucemia promielocítica (PML)-receptor de ácido retinóico (RAR) alfa, que é crucial na patogênese da LPA, degradando-a e inibindo sua função. Além disso, o trióxido de arsênio aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e modula diversas vias de sinalização celular, incluindo NF-kB e mitocondrial, para promover a apoptose (13).
Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas avaliando o trióxido de arsênio em pacientes recidivantes previamente tratados.
No entanto, uma uma série de casos incluiu 26 pacientes com leucemia promielocítica aguda recidivante que receberam terapia de indução com trióxido de arsênio (0,06 a 0,2 mg/kg por dia) (14). A remissão completa foi alcançada em 88% dos pacientes em uma mediana de 47 dias. Um aumento na contagem de leucócitos >10.000/microL foi observado durante o tratamento com trióxido de arsênio em 15 pacientes, com leucócitos >100.000/microL em três. Oito pacientes (31 por cento) desenvolveram “síndrome de diferenciação” em uma média de 17 dias (variação de 7 a 24 dias) e necessitaram de tratamento com corticosteróides. Três pacientes permaneceram positivos para o transcrito PML/RARA e tiveram recaída precoce.
Em uma outra série de casos com 47 pacientes com leucemia promielocítica aguda recidivante (43 na primeira recidiva e dois na segunda e terceira recidiva) receberam trióxido de arsênio com ou sem outros agentes; 31 com trióxido de arsênio sozinho, 11 com trióxido de arsênio e quimioterapia moderada e 5 com trióxido de arsênio e ATRA (15). A remissão completa foi obtida em 85% dos pacientes, com medianas de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) de 17 e 25 meses, respectivamente. Mais de dois terços dos pacientes tratados apenas com trióxido de arsênio ou apenas quimioterapia após atingirem a remissão completa tiveram recaída subsequentemente, em comparação com apenas 2 dos 11 pacientes tratados com trióxido de arsênio e quimioterapia após atingirem a remissão completa.
Em um outro estudo, agora multicêntrico, com 40 pacientes com leucemia promielocítica na primeira ou segunda recaída, a remissão completa após o tratamento com trióxido de arsênio foi alcançada em 85%, 91% dos quais tiveram testes citogenéticos pós-tratamento negativos para t(15;17) (16). As taxas de SG e SLD aos 18 meses foram de 66 e 56%, respectivamente. Dez pacientes desenvolveram a “síndrome de diferenciação da leucemia promielocítica aguda” e foram efetivamente tratados com dexametasona. O prolongamento do intervalo QT foi observado em 63% dos pacientes; um paciente apresentou torsades de pointes assintomáticos de 7 batimentos. Houve duas mortes durante a indução, não relacionadas ao tratamento medicamentoso.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
TRIÓXIDO ARSÊNIO	DE2 MG/ML SOL DIL50 INFUS IV CT 10 FA VD TRANS X 6 ML		R$ 11.654.64	R$ 582.732,00

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O trióxido de arsênio é produzido e comercializado pelo laboratório farmacêutico TEVA farmacêutica LTDA, sob o nome comercial Trisenox® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 6 mL e concentração de 2 mg/mL e frascos de 10 mL na concentração de 1 mg/mL. Com base em consulta à tabela CMED em abril de 2024, disponível no site da ANVISA, e na prescrição médica juntada ao processo, foi estimado custo do medicamento para um ano de tratamento.
A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) emitiu relatório de recomendação avaliando o papel do trióxido de arsênio para pacientes com leucemia promielocítica aguda em 2014 (17). Os membros presentes na reunião deliberaram por unanimidade não recomendar a incorporação desse medicamento. Seus argumentos se relacionam ao alto custo do fármaco em relação ao tratamento com ATRA (seu impacto orçamentário foi estimado entre R$ 1.093.289,21 e R$ 1.639.933,82). Porém, na intenção de qualificar o atendimento no SUS para as leucemias agudas, a CONITEC recomendou a criação de uma Linha de Cuidado Terapêutico para a leucemia mielóide aguda (LMA), incluindo o subtipo promielocítico agudo. Dessa forma, os pacientes com LMA que se apresentarem nos serviços de pronto atendimento (casos graves, com risco de eventos hemorrágicos), poderão iniciar de pronto seu tratamento (ATRA) e quimioterapia, com excelente prognóstico de remissão e cura.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, recomenda o uso do trióxido de arsênio para o tratamento da leucemia promielocítica aguda tanto para pacientes sem tratamento com doença de risco baixo a intermediário (nessa situação em combinação com ATRA) e para a doença em recidiva ou refratária (18). Na justificativa de suas conclusões o comitê informa que a efetividade clínica e consequentemente a custo-efetividade desse tratamento é incerta devido ao tamanho dos estudos e a ausência de tratamento com outros medicamentos, mas que mesmo assim é provável que seja custo-efetivo para uso dos recursos do sistema de saúde britânico.
A agência canadense CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) também já avaliou o tratamento com trióxido de arsênio para pacientes com leucemia promielocítica aguda sendo favorável para o seu reembolso (19). Semelhante a agência britânica a avaliação de custo-efetividade desse medicamento é incerta devido às evidências apresentadas, porém o comitê avaliador julgou que existia um provável benefício clínico para o tratamento dessa condição tanto no cenário de tratamento de primeira linha como para o tratamento da doença recidivada ou refratária.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sem avaliação comparativa com outros tratamentos, porém com descrição de taxas de remissão completa de aproximadamente 85% em séries de casos.

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

Conclusão

Tecnologia: TRIÓXIDO DE ARSÊNIO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: cto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave como a leucemia aguda. No entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e considerando o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde com emissão de parecer desfavorável para sua incorporação, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. 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
9. 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
10. 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.
11. 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.
12. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto [Internet]. [citado 24 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/leucemia-mieloide-aguda-do-adulto-diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas.pdf
13. Fox E, Razzouk BI, Widemann BC, Xiao S, O'Brien M, Goodspeed W, et al. Phase 1 trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma. Blood. 15 de janeiro de 2008;111(2):566–73.
14. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. N Engl J Med. 5 de novembro de 1998;339(19):1341–8.
15. Niu C, Yan H, Yu T, Sun HP, Liu JX, Li XS, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. Blood. 15 de novembro de 1999;94(10):3315–24.
16. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 de setembro de 2001;19(18):3852–60.
17. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Trióxido de arsênio para o tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/relatorio_trioxido_de_arsenio_final.pdf
18. National Institute for Health and Care Excellence. Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta526
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Trisenox for Acute Promyelocytic Leukemia [Internet]. Internet; 2013. Disponível em: https://www.cadth.ca/trisenox-acute-promyelocytic-leukemia-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO8) descrevendo ser portadora de leucemia promielocítica aguda, com diagnóstico em dezembro de 2022. Seu diagnóstico foi firmado através de biópsia de medula e o paciente foi considerado de alto risco ao diagnóstico. Iniciou tratamento quimioterápico de urgência com protocolo IC APL 2006 que consiste em tratamento de indução e 3 ciclos de consolidação com daunorrubicina, mitoxantrona e citarabina em combinação com ATRA. Seu último tratamento de consolidação ocorreu em maio de 2023. Iniciou, então, tratamento de manutenção com metotrexato, mercaptopurina e ATRA em julho de 2023. Em fevereiro, após inicio de quadro de cefaleia, realizou reavaliação de doença com exames de imagem que demonstraram disseminação leptomeníngea de sua doença confirmada por punção lombar. Nessa situação, pleiteia tratamento com trióxido de arsênio a ser utilizado em combinação com ATRA e quimioterapia intratecal com citarabina, metotrexato e dexametasona. Após isso, tem plano de transplante de medula alogênio.

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) melhorou muito os desfechos entre pacientes portadores da LPA (2). Entre pacientes tratados em regimes baseado em antraciclina e ATRA as taxa de recaída variam de 4,5% (IC-APL) (3) a 17,2% (LPA99) (4), 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 arsênico (1,5). Os pacientes que atingem a segunda resposta molecular completa (CR2m) recebem consolidação desta resposta com auto transplante de medula óssea (1,5,6). Em estudo observacional francês, publicado em 2005, 125 pacientes receberam transplante de medula óssea, destes 60% receberam auto-enxerto (7). 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) (7).

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 (8). 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 (8).

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+ (9,10). 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 (11).