Nota Técnica 347521

Data de conclusão: 14/05/2025 14:17:58

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Uruguaiana/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 Uruguaiana

Tecnologia 347521

CID: C92.1 - Leucemia mielóide crônica

Diagnóstico: (C92.1) Leucemia mielóide 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: via oral

Posologia: dasatinibe 100 mg, tomar 1 comprimido ao dia, continuamente, por 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: RENAME

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DASATINIBE

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Não

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED

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: Efetividade, eficácia e segurança:
O dasatinibe é um inibidor de tirosino 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 (10). Reduções de dose para 100 mg/dia e 80 mg/dia era permitida entre pacientes com toxicidade hematológica grau 3 ou toxicidade não hematológica grau 4. Cento e oitenta e seis pacientes foram incluídos neste estudo (127 com resistência ao imatinibe e 59 com intolerância ao imatinibe). Neste estudo resposta hematológica completa (RHC), definida como normalização do hemograma, foi observada em 90% (intervalo de confiança de 95% de 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).
Consta no PCDT vigente da patologia em questão que “Para pacientes em uso de nilotinibe com múltiplas recorrências de toxicidade hematológicas considerar a troca pelo dasatinibe” (7).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
DASATINIBE	100 MG COM REV3 CT BL AL AL X 60		R$ 26.739,80	R$ 80.219,40

* 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.
A partir da prescrição fornecida pela parte autora e por consulta ao índice PMVG 17% da tabela CMED, consultada em setembro de 2024, elaborou-se a tabela acima que totaliza os custos de 6 meses de tratamento com dasatinibe. Não encontramos análises de custo efetividade para dasatinibe em terceira linha aplicada a uma realidade brasileira.
Analisamos a incorporação da tecnologia para a mesma indicação em países com sistema de saúde público: o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o dasatinibe como opção terapêutica em pacientes com LMC-FC ou LMC-FA após falha de

imatinibe, porém apenas mediante desconto do preço da medicação por parte do fabricante (11). O Scottish Medicines Consortium recomenda a incorporação do dasatinibe entre pacientes adultos com LMC que apresentaram falha da terapia prévia (12).
Análise econômica publicada em 2019, avaliou em três países desenvolvidos (Alemanha, Suécia e Canadá) a custo utilidade de 3 intervenções terapêuticas em terceira linha de tratamento para LMC: ponatinibe, TKI de segunda geração (dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe) e transplante alogênico de medula óssea (13). Neste estudo, entre pacientes que receberam TKI de 2ª geração foi convencionado que 50% dos pacientes seriam submetidos a um transplante alogênico como consenso de especialista. Em realidade Canadense, o transplante "upfront" esteve associado a um incremento em anos de vida ajustados para qualidade (QALY) de 0,54, e a um custo incremental de U$ 67.684,00, de maneira que a razão de custo-utilidade incremental foi de U$ 125.340,75 por QALY adicional (vide valores em tabela 4 do artigo referência). Este resultado está acima do limiar de disponibilidade a pagar da sociedade comumente estipulado de U$ 50.000,00 (13)

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: resposta hematológica e resposta citogenética e manutenção da doença em remissão

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

Conclusão

Tecnologia: DASATINIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente idoso com diagnóstico de LMC que apresentou refratariedade à primeira linha de tratamento com imatinibe e toxicidade hematológica à segunda linha de tratamento com nilotinibe. Nesse cenário, a troca de inibidor de tirosino quinase para manutenção da resposta hematológica é respaldada pela evidência apresentada e considerada pelo PCDT vigente

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 08 de setembro de 2024]. 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 08 de setembro de 2024]. 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 Cronica. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210310_Relatorio_Recomendacao_528_-PCDT_Leucemia_Mieloide_Cronica_-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 08 de setembro de 2024]. 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. 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
12. 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/
13. 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

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é paciente de 70 anos, com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC). Iniciou tratamento com o medicamento imatinibe em agosto de 2022 estendendo-se até agosto de 2023. À época houve progressão de doença sendo então modificado esquema terapêutico para nilotinibe. Contudo, o paciente apresentou toxicidade hematológica ao medicamento com surgimento de plaquetopenia. Nesse contexto, pleiteia o tratamento em terceira linha com o medicamento dasatinibe.
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 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 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)