Nota Técnica 352408

Data de conclusão: 23/05/2025 11:39:37

Paciente

Idade: 29 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bom Jesus/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 A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 352408

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: MESILATO DE IMATINIBE

Via de administração: imatinibe 600 mg - Uso contínuo

Posologia: imatinibe 600 mg - Uso contínuo

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MESILATO DE IMATINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: conforme PCDT 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 CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MESILATO DE IMATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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: Efetividade, eficácia e segurança:
O imatinibe é um inibidor de tirosina quinase de primeira geração. Esse medicamento inibe a tirosina quinase BCR-ABL, bloqueando seletivamente a proliferação celular e induzindo a apoptose em linhagens celulares BCR-ABL positivas, bem como células leucêmicas novas de pacientes com LMC cromossomo Philadelphia positivo (7). Foi o primeiro TKI a ter aprovação e em larga escala no tratamento da LMC.
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 (8). Posteriormente, o ensaio clínico randomizado IRIS comparou o imatinibe com a terapia com interferon em pacientes não tratados previamente na fase crônica (9). 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 avaliou os pacientes após uma média de quase 11 anos (10). 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 imatinibe foram pouco frequentes e ocorreram com maior frequência durante o primeiro ano de tratamento.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
IMATINIBE	100 MG COM REV	25	R$ 2.740,12	R$ 68.503,00

	CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30		
IMATINIBE	400 MG COM REV13 CT BL AL PLAS TRANS X 30	R$ 9.882,28	R$ 128.469,64
Total:	R$ 196.972,64		

* 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 da tabela CMED, em março de 2025, elaborou-se a tabela acima que totaliza os custos de um ano de tratamento com imatinibe.
O imatinibe está previsto no PCDT da LMC como primeira linha de tratamento (3).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde da Inglaterra recomenda o uso imatinibe para tratamento de LMC, como primeira linha de tratamento (documento atualizado em 2016) (11). Esta agência estimou a razão de custo efetividade incremental (RCEI) de imatinibe em comparação com interferon em cerca de £ 26.000 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho (variando de £ 13.500 a £ 52.000). Os resultados foram relativamente robustos quando submetidos a uma série de análises de sensibilidade. A estimativa mais alta de ICER foi obtida quando doses mais altas de imatinibe foram assumidas (ou seja, 600 mg para as fases crônica e acelerada e 800 mg para a fase de crise blástica). Estes resultados levaram o comitê a considerar o imatinib como uma terapia custo efetiva.
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 (12). 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

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: taxa de sobrevida global de 83,3% em 10 anos com o tratamento com imatinibe**.**

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

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE IMATINIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário.
Dito isso, existe evidência de boa qualidade metodológica e com acompanhamento prolongado (10 anos) que demonstram os benefícios do tratamento da leucemia mielóide crônica com imatinibe. O caso em tela ilustra paciente já exposto ao medicamento pleiteado em primeira linha, porém com história de má aderência. Após exposição ao dasatinibe, necessitou interrupção do tratamento por efeitos adversos. Consideramos, portanto, que trata-se de paciente que não progrediu a nenhuma das linhas terapêuticas prescritas. Dessa forma, interpretamos que o paciente, ao utilizar imatinibe, está exposto novamente a sua primeira linha de tratamento e, por isso, somos favoráveis ao seu pleito.
As suspensão de seu tratamento, para o qual está apresentando resposta favorável, o condenaria a realização de transplante de medula óssea, tratamento esse associado a múltiplas complicações clínicas e, por isso, de alto risco.

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. 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
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. Imatinib: Drug information - UpToDate [Internet]. Disponível em:

https://www.uptodate.com/contents/imatinib-drug-information?search=imatinibe&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E116&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
8. Schiffer CA, Atallah E. Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia. UpToDate. Topic 4496. Version 35.0.
9. 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.
10. 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.
11. 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
12. 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: A parte autora, com 28 anos de idade, possui diagnóstico de leucemia mielóide crônica desde 2013 (Evento 1, LAUDO11 e RECEIT7). Fez uso de imatinibe, com resposta adequada inicialmente, porém perda de resposta posterior por má adesão. Assim fez uso de dasatinibe de novembro de 2022 até janeiro de 2023, quando apresentou efeitos adversos como náuseas, vômitos e dor abdominal. Mesmo com redução de dose, seguiu mantendo intolerância. Neste contexto, pleiteia o fornecimento de imatinibe já deferido através de antecipação de tutela em agosto de 2023. Em laudo de junho de 2023, existe descrição de resposta hematológica completa e molecular (nenhum exame foi anexado ao processo). Em laudo mais recente (março de 2025) não foi acrescentada nenhuma informação sobre a situação clínica atual do paciente e tratamentos realizados.
A leucemia mielóide crônica (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).