Nota Técnica 72346

Data de conclusão: 12/04/2022 16:37:21

Paciente

Idade: 28 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Brasília/DF

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

Tecnologia 72346-A

CID: C92.4 - Leucemia pró-mielocítica aguda

Diagnóstico: Leucemia promielocítica aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Não constam laudos de exames acostados aos autos. O relatório médico ID 117651434, menciona mielograma, imunogenotipagem da medula óssea, PML-RARA (pesquisa de rearranjo dos genes, marcador para LPA), porém não descreve os resultados dos mesmos.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: METOTREXATO

Via de administração: Oral.

Posologia: Segundo relatório médico anexado aos autos (ID. 117651437 - Pág. 2), paciente deverá fazer uso de METOTREXATO 2,5 mg 12 comprimidos por semana e MERCAPTOPURINA 50mg 2 comprimidos ao dia. Não há relato do tempo total de tratamento de manutenção.

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: METOTREXATO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Ácido all trans retinóico (ATRA), daunorrubicina, idarrubicina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Sim.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: METOTREXATO

Laboratório: BLAU

Marca Comercial: Metrotexato

Apresentação: 24 Comprimidos 2,5 mg

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: 32,61

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: METOTREXATO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: CMED atualizada em 04/02/2022.

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: METOTREXATO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Sobre a Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA):

As leucemias são um tipo de câncer das células sanguíneas caracterizado pela proliferação anormal de células tumorais na medula óssea e no sangue, tendo como consequência anemia, infecções e sangramentos. São classificadas de acordo com o tipo celular envolvido e o estado de maturidade das células. Assim, as leucemias agudas (LA) caracterizam-se pela presença de células imaturas, denominadas blastos e por rápida evolução fatal em pacientes não tratados.

A leucemia promielocítica aguda (LPMA) é um subtipo da leucemia mieloide aguda (LMA) designada como M3 e M3 variante pela classificação do grupo Franco-Américo-Britânica (FAB) e LPMA com translocação dos braços longos do cromossomo 15 e 17t (15;17) pela Organização Mundial da Saúde das Neoplasias Mielóides (OMS), sendo que em 90% dos casos está associada a essa translocação cromossômica. Corresponde a aproximadamente 20% a 25% das LMA nos países latino-americanos e está na maioria das vezes associada à coagulopatia em cerca de 60% a 90% dos casos, ocorrendo com maior frequência em adultos jovens e incidência entre os 20 e 59 anos.

A LPMA, se não tratada, pode levar rapidamente ao óbito. Os pacientes apresentam sintomas relacionados à anemia, trombocitopenia (queda das plaquetas) e distúrbios da coagulação, entre eles a coagulação intravascular disseminada (CIVD), condição sistêmica grave que pode causar trombose e hemorragia com rápido agravamento.

Esse subtipo de LMA se distingue pela elevada frequência com que é acompanhada de coagulação intravascular disseminada e pela resposta ao tratamento com o ácido all trans retinóico (ATRA), o qual induz a diferenciação mieloide terminal das células leucêmicas. O tratamento com ATRA resulta em taxas de remissão completa superiores a 90% e de sobrevida livre de doença estimada em três anos superiores a 80%.

De acordo com parâmetros laboratoriais, os pacientes são estratificados em baixo risco, risco moderado e alto risco. O protocolo de tratamento é proposto de acordo com a classificação de risco ao diagnóstico.

No caso em análise, o paciente foi classificado como de alto risco.

Sobre o tratamento habitual:

O diagnóstico e tratamentos imediatos da leucemia promielocítica aguda, subtipo M3 da leucemia mieloide aguda, são importantes porque os pacientes podem desenvolver sérios problemas de coagulação ou de hemorragia. O tratamento pode precisar ser iniciado mesmo se houver apenas suspeita do diagnóstico da doença, ainda que não haja confirmação por

exames de laboratório.
O tratamento da maioria dos casos da LPMA difere do tratamento usual da leucemia mieloide aguda. Os medicamentos mais importantes para o tratamento são chamados agentes diferenciadores, como o ácido trans-retinóico (ATRA). Outros tratamentos podem incluir quimioterapia, preferencialmente com quimioterápicos da classe das antraciclinas (daunorrubicina, idarrubicina) e transfusão de plaquetas ou de outros produtos derivados do sangue.
O tratamento é dividido em 3 fases:
Indução
O objetivo da indução, a primeira parte do tratamento, é diminuir o número de células das leucêmicas, colocando a leucemia promielocítica aguda em remissão. O medicamento mais importante no tratamento inicial é o ácido trans-retinóico (ATRA), geralmente combinado com um destes:

- Trióxido de arsênico (ATO), outro medicamento não quimioterápico.
- Quimioterapia com uma antraciclina, como daunorrubicina ou idarrubicina.
- Quimioterapia com antraciclina mais ATO.

A biópsia da medula óssea é geralmente realizada geralmente um mês após o início do tratamento, para verificar se a leucemia está em remissão. A indução é geralmente continuada até que a leucemia promielocítica aguda esteja em remissão, o que pode levar até 2 meses.
Consolidação
Assim como em outros subtipos da leucemia mieloide aguda, os pacientes com leucemia promielocítica aguda recebem, em seguida, tratamento de consolidação. Os medicamentos utilizados dependem do que foi administrado para a indução. Algumas das opções incluem:

- ATRA mais ATO.
- ATRA mais quimioterapia, geralmente com uma antraciclina, como idarrubicina ou daunorrubicina.
- ATO mais quimio, geralmente com uma antraciclina como idarubicina ou daunorrubicina.
- Quimio isoladamente, geralmente com uma antraciclina mais citarabina.

A consolidação geralmente dura vários meses, sendo administrada em blocos, dependendo dos medicamentos usados.
Manutenção
Ensaios randomizados iniciais demonstraram que a terapia de manutenção diminui a incidência de recaídas e melhora a sobrevida livre de doença (SLD) entre os pacientes que foram submetidos à indução com ácido all-trans retinóico (ATRA) mais quimioterapia, seguida de

terapia de consolidação. A terapia de indução e consolidação evoluiu para incluir trióxido de arsênio (ATO) além de ATRA (com ou sem quimioterapia), com base em estudos que sugerem melhor sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) com essa abordagem. Como tal, o papel da terapia de manutenção entre os pacientes que atingem uma remissão molecular completa após a terapia inicial que incorpora ATO e ATRA é controverso e provavelmente depende, em grande parte, do tratamento preciso de indução e consolidação. Embora a questão permaneça sem solução, estudos iniciais sugerem que pacientes que recebem ATO como parte de sua indução e/ou consolidação não precisam de manutenção após a obtenção de uma remissão molecular completa. Os pacientes que não têm acesso à ATO para indução ou consolidação devem receber terapia de manutenção.
No caso em tela, o paciente fez uso do protocolo PETHEMA, que não inclui ATO nas fases de indução e consolidação.

Sobre Mercaptopurina (6-mercaptopurina) ou 6-MP e Metrotexato

A Mercaptopurina é um fármaco que age como antimetabólito citotóxico, indicado para o tratamento de leucemia aguda. Pode ser utilizado na indução de remissão e é especialmente indicado para o tratamento de manutenção. É um análogo das bases naturais de purina, hipoxantina e guanina (bases nitrogenadas que constituem o DNA). Sua ativação intracelular causa a inibição da síntese de novo de purinas e sua incorporação no DNA. Sua atividade citotóxica é específica para o ciclo celular (fase S).
O Metrotexato é um fármaco citotóxico utilizado na quimioterapia antineoplásica e em certas patologias não malignas como psoríase grave e artrite reumatóide. Seu mecanismo de ação consiste na liberação de metabólitos ativos que competem pelo sítio de ligação do ácido fólico com a enzima diidrofolato redutase. O ácido fólico deve ser reduzido a tetraidrofolato por esta enzima para a síntese de DNA e replicação celular. A inibição competitiva desta enzima leva ao bloqueio da síntese de tetraidrofolato, depleção de precursores de nucleotídeos e inibição da produção de DNA, RNA e de síntese proteica. O metotrexato tem atividade citostática dependente do ciclo celular (fase S).
Por serem medicamentos citotóxicos e imunossupressores, seu uso deve ser monitorado com avaliação clínica e exames laboratoriais seriados.

Sobre a terapia de manutenção com mercaptopurina e metrotexato

Como terapia de manutenção, a maioria dos estudos prospectivos investigou ATRA isolada ou ATRA junto com 6-mercaptopurina (6-MP) e/ou metotrexato. A terapia de manutenção é geralmente administrada por 1 ano, com doses ajustadas de acordo com a presença ou ausência de mielossupressão e/ou anormalidades da função hepática.
Estudo randomizado controlado (AIDA 0493 protocol) avaliou 807 pacientes randomizados em 4 braços: 6-mercaptopurina oral e metotrexato intramuscular (braço 1); ATRA sozinho (braço 2); 3 meses de braço 1 alternando para 15 dias de braço 2 (braço 3); e nenhuma terapia adicional (braço 4). A remissão completa foi alcançada em 761 de 807 (94,3%) pacientes e 681 completaram o programa de consolidação. A estimativa de sobrevida livre de eventos em 12 anos foi de 68,9% (intervalo de confiança de 95%, 66,4%-71,4%), e não foram observadas diferenças na sobrevida livre de doença em 12 anos entre os braços de manutenção (braços 1, 2 e 3).
Conforme dito anteriormente, os estudos sobre a necessidade ou não da terapia de manutenção são conflitantes, porém existe uma tendência pela não recomendação da terapia de manutenção em pacientes de baixo risco, que apresentaram remissão completa e utilizaram ATO na terapia de indução de consolidação. Para os pacientes de alto risco ou que não utilizaram ATO na indução ou consolidação, a tendência é pela recomendação da terapia de manutenção.
No caso em tela, conforme relatório médico, o paciente foi classificado como de alto risco e não

foi usado ATO na indução ou consolidação.

Protocolo PETHEMA

Protocolo proposto por um grupo de especialistas que é referência para tratamento de neoplasias hematológicas em vários centros de tratamento em todo o mundo.
Foi o protocolo utilizado no tratamento do paciente demandante no IHBDF/IGESDF

Abreviaturas:

- IDA- idarrubicina; ATRA- ácido all-trans retinóico; RC-remissão completa; MTZ-Mitoxantrone;
- PETHEMA - Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas, (grupo espanhol formado por especialistas em hematologia, cujos protocolos são referência mundial para tratamento do câncer hematológico).

No protocolo para tratamento de leucemia promielocítica aguda LPA-2012, é preconizado o uso de mercaptopurina e metrotexato na terapia de manutenção em pacientes de alto risco após as fases de indução e consolidação.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Manter doença em remissão, evitando recidiva

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

Conclusão

Tecnologia: METOTREXATO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Considerando que o paciente, segundo laudo médico constante nos autos, foi diagnosticado com leucemia promielocítica aguda e teve remissão da doença após tratamento de indução e consolidação realizado no IHBDF/IGESDF;
Considerando que o protocolo adotado é o protocolo padrão de referência para o tratamento da enfermidade que acomete o requerente (vide item 3.5);
Considerando que há evidências de que a terapia de manutenção por 12 meses proposta no caso do demandante diminui as chances de recidiva da doença;
Considerando que o medicamento metrotexato está disponível no SUS, porém não para o CID da doença do demandante;
Considerando que a Leucemia promielocítica aguda é um subtipo da leucemia mieloide aguda;
Considerando que no PCDT de 2014 sobre leucemia mieloide aguda consta a associação de metrotexato e 6-mercaptopurina ao ATRA como padrão de manutenção no tratamento da Leucemia promielocítica aguda, embora a CONITEC não tenha avaliado especificamente a incorporação desses medicamentos;
Este NATJUS posiciona-se como **FAVORÁVEL** à demanda apresentada.
Fazemos a consideração de que o médico assistente não definiu a duração do tratamento de manutenção pleiteado. Segundo a literatura médica, o tratamento é realizado por 12 meses.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8677.00.pdf acesso em 28-03-2022

2. SANTOS FLS, DORE AI, LIMA ASG, GARCIA AB, ZAGO MA, RIZZATTI EG, JUNIOR JE, FALCÃO RP, REGO EM. Características hematológicas e perfil de expressão de antígenos mielóides de pacientes com leucemia promielocítica aguda. Análise de fatores prognósticos para o desenvolvimento da síndrome do ácido retinóico. Rev. Assoc. Med. Bras.2004; 50: 286-292.

3. SAGRILLO MR, CARDOSO SH, SILVA LRJ, GRAÇA CHN, FERREIRA E, HAMERSCHLAK N, GUERRA JCC, BACAL NS, ANDRADE JAD, BOROVIK CL. Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH). Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2005; 27: 94-101.

4. Ades L; Guerci A; Raffoux E et al.Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. Blood. 2010; 115: 1690-1696

5. Martin Tallman, Dan Douer, Steven Gore, Bayard L. Powell, Farhad Ravandi, Jacob Rowe, Aarati Ranganathan, Miguel A. Sanz,Treatment of Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: A Consensus Statement on Risk-Adapted Approaches to Therapy, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, Volume 10, Supplement 3, 2010, Pages S122-S126, ISSN 2152-2650, https://doi.org/10.3816/CLML.2010.s.023.

6. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. Blood Cancer J. 2021 Jun 30;11(6):123. doi: 10.1038/s41408-021-00514-3. PMID: 34193815; PMCID: PMC8245494.

7. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, Lengfelder E, Döhner H, Burnett AK, Chen SJ, Mathews V, Iland H, Rego E, Kantarjian H, Adès L, Avvisati G, Montesinos P, Platzbecker U, Ravandi F, Russell NH, Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019 Apr 11;133(15):1630-1643. doi: 10.1182/blood-2019-01-894980. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30803991; PMCID: PMC6509567.

8. https://www.sehh.es/servicios-para-los-socios/559-servicios-para-los socios/pethema/protocolos/lap-2012 acesso em 29-03-22

9. Mena et al. Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.

NatJus Responsável: DF - Distrito Federal

Instituição Responsável: NATJUS/TJDFT

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Sem informações.

Tecnologia 72346-B

CID: C92.4 - Leucemia pró-mielocítica aguda

Diagnóstico: Leucemia promielocítica aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Não constam laudos de exames acostados aos autos. O relatório médico ID 117651434, menciona mielograma, imunogenotipagem da medula óssea, PML-RARA (pesquisa de rearranjo dos genes, marcador para LPA), porém não descreve os resultados dos mesmos.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MERCAPTOPURINA

Via de administração: Oral.

Posologia: Segundo relatório médico anexado aos autos (ID. 117651437 - Pág. 2), paciente deverá fazer uso de METOTREXATO 2,5 mg 12 comprimidos por semana e MERCAPTOPURINA 50mg 2 comprimidos ao dia. Não há relato do tempo total de tratamento de manutenção.

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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MERCAPTOPURINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Ácido all trans retinóico (ATRA), daunorrubicina, idarrubicina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Sim.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MERCAPTOPURINA

Laboratório: Apsen Pharma

Marca Comercial: Purinethol

Apresentação: 25 Comprimidos 50 mg

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: 154,02

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MERCAPTOPURINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: CMED atualizada em 04/02/2022.

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MERCAPTOPURINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Sobre a Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA):
As leucemias são um tipo de câncer das células sanguíneas caracterizado pela proliferação anormal de células tumorais na medula óssea e no sangue, tendo como consequência anemia,

infecções e sangramentos. São classificadas de acordo com o tipo celular envolvido e o estado de maturidade das células. Assim, as leucemias agudas (LA) caracterizam-se pela presença de células imaturas, denominadas blastos e por rápida evolução fatal em pacientes não tratados.
A leucemia promielocítica aguda (LPMA) é um subtipo da leucemia mieloide aguda (LMA) designada como M3 e M3 variante pela classificação do grupo Franco-Américo-Britânica (FAB) e LPMA com translocação dos braços longos do cromossomo 15 e 17t (15;17) pela Organização Mundial da Saúde das Neoplasias Mielóides (OMS), sendo que em 90% dos casos está associada a essa translocação cromossômica. Corresponde a aproximadamente 20% a 25% das LMA nos países latino-americanos e está na maioria das vezes associada à coagulopatia em cerca de 60% a 90% dos casos, ocorrendo com maior frequência em adultos jovens e incidência entre os 20 e 59 anos.
A LPMA, se não tratada, pode levar rapidamente ao óbito. Os pacientes apresentam sintomas relacionados à anemia, trombocitopenia (queda das plaquetas) e distúrbios da coagulação, entre eles a coagulação intravascular disseminada (CIVD), condição sistêmica grave que pode causar trombose e hemorragia com rápido agravamento.
Esse subtipo de LMA se distingue pela elevada frequência com que é acompanhada de coagulação intravascular disseminada e pela resposta ao tratamento com o ácido all trans retinóico (ATRA), o qual induz a diferenciação mieloide terminal das células leucêmicas. O tratamento com ATRA resulta em taxas de remissão completa superiores a 90% e de sobrevida livre de doença estimada em três anos superiores a 80%.
De acordo com parâmetros laboratoriais, os pacientes são estratificados em baixo risco, risco moderado e alto risco. O protocolo de tratamento é proposto de acordo com a classificação de risco ao diagnóstico.
No caso em análise, o paciente foi classificado como de alto risco.
Sobre o tratamento habitual:
O diagnóstico e tratamentos imediatos da leucemia promielocítica aguda, subtipo M3 da leucemia mieloide aguda, são importantes porque os pacientes podem desenvolver sérios problemas de coagulação ou de hemorragia. O tratamento pode precisar ser iniciado mesmo se houver apenas suspeita do diagnóstico da doença, ainda que não haja confirmação por exames de laboratório.
O tratamento da maioria dos casos da LPMA difere do tratamento usual da leucemia mieloide aguda. Os medicamentos mais importantes para o tratamento são chamados agentes diferenciadores, como o ácido trans-retinóico (ATRA). Outros tratamentos podem incluir quimioterapia, preferencialmente com quimioterápicos da classe das antraciclinas (daunorrubicina, idarrubicina) e transfusão de plaquetas ou de outros produtos derivados do sangue.
O tratamento é dividido em 3 fases:
Indução
O objetivo da indução, a primeira parte do tratamento, é diminuir o número de células das leucêmicas, colocando a leucemia promielocítica aguda em remissão. O medicamento mais importante no tratamento inicial é o ácido trans-retinóico (ATRA), geralmente combinado com um destes:

- Trióxido de arsênico (ATO), outro medicamento não quimioterápico.
- Quimioterapia com uma antraciclina, como daunorrubicina ou idarrubicina.
- Quimioterapia com antraciclina mais ATO.

A biópsia da medula óssea é geralmente realizada geralmente um mês após o início do tratamento, para verificar se a leucemia está em remissão. A indução é geralmente continuada até que a leucemia promielocítica aguda esteja em remissão, o que pode levar até 2 meses.
Consolidação
Assim como em outros subtipos da leucemia mieloide aguda, os pacientes com leucemia promielocítica aguda recebem, em seguida, tratamento de consolidação. Os medicamentos utilizados dependem do que foi administrado para a indução. Algumas das opções incluem:

- ATRA mais ATO.
- ATRA mais quimioterapia, geralmente com uma antraciclina, como idarrubicina ou daunorrubicina.
- ATO mais quimio, geralmente com uma antraciclina como idarubicina ou daunorrubicina.
- Quimio isoladamente, geralmente com uma antraciclina mais citarabina.

A consolidação geralmente dura vários meses, sendo administrada em blocos, dependendo dos medicamentos usados.
Manutenção
Ensaios randomizados iniciais demonstraram que a terapia de manutenção diminui a incidência de recaídas e melhora a sobrevida livre de doença (SLD) entre os pacientes que foram submetidos à indução com ácido all-trans retinóico (ATRA) mais quimioterapia, seguida de terapia de consolidação. A terapia de indução e consolidação evoluiu para incluir trióxido de arsênio (ATO) além de ATRA (com ou sem quimioterapia), com base em estudos que sugerem melhor sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) com essa abordagem. Como tal, o papel da terapia de manutenção entre os pacientes que atingem uma remissão molecular completa após a terapia inicial que incorpora ATO e ATRA é controverso e provavelmente depende, em grande parte, do tratamento preciso de indução e consolidação. Embora a questão permaneça sem solução, estudos iniciais sugerem que pacientes que recebem ATO como parte de sua indução e/ou consolidação não precisam de manutenção após a obtenção de uma remissão molecular completa. Os pacientes que não têm acesso à ATO para indução ou consolidação devem receber terapia de manutenção.
No caso em tela, o paciente fez uso do protocolo PETHEMA, que não inclui ATO nas fases de indução e consolidação.
Sobre Mercaptopurina (6-mercaptopurina) ou 6-MP e Metrotexato
A Mercaptopurina é um fármaco que age como antimetabólito citotóxico, indicado para o tratamento de leucemia aguda. Pode ser utilizado na indução de remissão e é especialmente indicado para o tratamento de manutenção. É um análogo das bases naturais de purina, hipoxantina e guanina (bases nitrogenadas que constituem o DNA). Sua ativação intracelular causa a inibição da síntese de novo de purinas e sua incorporação no DNA. Sua atividade citotóxica é específica para o ciclo celular (fase S).
O Metrotexato é um fármaco citotóxico utilizado na quimioterapia antineoplásica e em certas

patologias não malignas como psoríase grave e artrite reumatóide. Seu mecanismo de ação consiste na liberação de metabólitos ativos que competem pelo sítio de ligação do ácido fólico com a enzima diidrofolato redutase. O ácido fólico deve ser reduzido a tetraidrofolato por esta enzima para a síntese de DNA e replicação celular. A inibição competitiva desta enzima leva ao bloqueio da síntese de tetraidrofolato, depleção de precursores de nucleotídeos e inibição da produção de DNA, RNA e de síntese proteica. O metotrexato tem atividade citostática dependente do ciclo celular (fase S).
Por serem medicamentos citotóxicos e imunossupressores, seu uso deve ser monitorado com avaliação clínica e exames laboratoriais seriados.

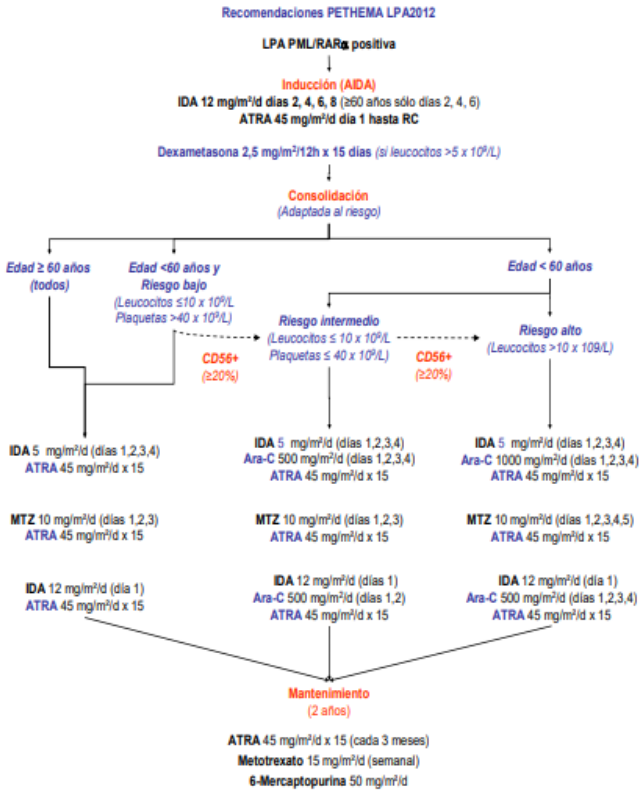
Sobre a terapia de manutenção com mercaptopurina e metrotexato

Como terapia de manutenção, a maioria dos estudos prospectivos investigou ATRA isolada ou ATRA junto com 6-mercaptopurina (6-MP) e/ou metotrexato. A terapia de manutenção é geralmente administrada por 1 ano, com doses ajustadas de acordo com a presença ou ausência de mielossupressão e/ou anormalidades da função hepática.
Estudo randomizado controlado (AIDA 0493 protocol) avaliou 807 pacientes randomizados em 4 braços: 6-mercaptopurina oral e metotrexato intramuscular (braço 1); ATRA sozinho (braço 2); 3 meses de braço 1 alternando para 15 dias de braço 2 (braço 3); e nenhuma terapia adicional (braço 4). A remissão completa foi alcançada em 761 de 807 (94,3%) pacientes e 681 completaram o programa de consolidação. A estimativa de sobrevida livre de eventos em 12 anos foi de 68,9% (intervalo de confiança de 95%, 66,4%-71,4%), e não foram observadas diferenças na sobrevida livre de doença em 12 anos entre os braços de manutenção (braços 1, 2 e 3).
Conforme dito anteriormente, os estudos sobre a necessidade ou não da terapia de manutenção são conflitantes, porém existe uma tendência pela não recomendação da terapia de manutenção em pacientes de baixo risco, que apresentaram remissão completa e utilizaram ATO na terapia de indução de consolidação. Para os pacientes de alto risco ou que não utilizaram ATO na indução ou consolidação, a tendência é pela recomendação da terapia de manutenção.
No caso em tela, conforme relatório médico, o paciente foi classificado como de alto risco e não foi usado ATO na indução ou consolidação.

Protocolo PETHEMA

Protocolo proposto por um grupo de especialistas que é referência para tratamento de neoplasias hematológicas em vários centros de tratamento em todo o mundo.
Foi o protocolo utilizado no tratamento do paciente demandante no IHBDF/IGESDF





Abreviaturas:

- IDA- idarrubicina; ATRA- ácido all-trans retinóico; RC-remissão completa; MTZ-Mitoxantrone;
- PETHEMA - Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas, (grupo espanhol formado por especialistas em hematologia, cujos protocolos são referência mundial para tratamento do câncer hematológico).

No protocolo para tratamento de leucemia promielocítica aguda LPA-2012, é preconizado o uso de mercaptopurina e metrotexato na terapia de manutenção em pacientes de alto risco após as fases de indução e consolidação.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Manter doença em remissão, evitando recidiva

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

Conclusão

Tecnologia: MERCAPTOPURINA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Considerando que o paciente, segundo laudo médico constante nos autos, foi diagnosticado com leucemia promielocítica aguda e teve remissão da doença após tratamento

de indução e consolidação realizado no IHBDF/IGESDF;
Considerando que o protocolo adotado é o protocolo padrão de referência para o tratamento da enfermidade que acomete o requerente (vide item 3.5);
Considerando que há evidências de que a terapia de manutenção por 12 meses proposta no caso do demandante diminui as chances de recidiva da doença;
Considerando que o medicamento metrotexato está disponível no SUS, porém não para o CID da doença do demandante;
Considerando que a Leucemia promielocítica aguda é um subtipo da leucemia mieloide aguda;
Considerando que no PCDT de 2014 sobre leucemia mieloide aguda consta a associação de metrotexato e 6-mercaptopurina ao ATRA como padrão de manutenção no tratamento da Leucemia promielocítica aguda, embora a CONITEC não tenha avaliado especificamente a incorporação desses medicamentos;
Este NATJUS posiciona-se como **FAVORÁVEL** à demanda apresentada.
Fazemos a consideração de que o médico assistente não definiu a duração do tratamento de manutenção pleiteado. Segundo a literatura médica, o tratamento é realizado por 12 meses.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8677.00.pdf acesso em 28-03-2022

2. SANTOS FLS, DORE AI, LIMA ASG, GARCIA AB, ZAGO MA, RIZZATTI EG, JUNIOR JE, FALCÃO RP, REGO EM. Características hematológicas e perfil de expressão de antígenos mielóides de pacientes com leucemia promielocítica aguda. Análise de fatores prognósticos para o desenvolvimento da síndrome do ácido retinóico. Rev. Assoc. Med. Bras.2004; 50: 286-292.

3. SAGRILLO MR, CARDOSO SH, SILVA LRJ, GRAÇA CHN, FERREIRA E, HAMERSCHLAK N, GUERRA JCC, BACAL NS, ANDRADE JAD, BOROVIK CL. Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH). Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2005; 27: 94-101.

4. Ades L; Guerci A; Raffoux E et al.Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. Blood. 2010; 115: 1690-1696

5. Martin Tallman, Dan Douer, Steven Gore, Bayard L. Powell, Farhad Ravandi, Jacob Rowe, Aarati Ranganathan, Miguel A. Sanz,Treatment of Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: A Consensus Statement on Risk-Adapted Approaches to Therapy, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, Volume 10, Supplement 3, 2010, Pages S122-S126, ISSN 2152-2650, https://doi.org/10.3816/CLML.2010.s.023.

6. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment

algorithms. Blood Cancer J. 2021 Jun 30;11(6):123. doi: 10.1038/s41408-021-00514-3. PMID: 34193815; PMCID: PMC8245494.

7. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, Lengfelder E, Döhner H, Burnett AK, Chen SJ, Mathews V, Iland H, Rego E, Kantarjian H, Adès L, Avvisati G, Montesinos P, Platzbecker U, Ravandi F, Russell NH, Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019 Apr 11;133(15):1630-1643. doi: 10.1182/blood-2019-01-894980. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30803991; PMCID: PMC6509567.

8. https://www.sehh.es/servicios-para-los-socios/559-servicios-para-los socios/pethema/protocolos/lap-2012 acesso em 29-03-22

9. Mena et al. Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.

NatJus Responsável: DF - Distrito Federal

Instituição Responsável: NATJUS/TJDFT

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Sem informações.