



NOTA TÉCNICA NÚMERO 272

Solicitante:

Juíza Dra. Nadia Maria Frota Pereira
da 15ª Vara da Fazenda Pública da
Comarca de Fortaleza

Número do processo:

0187021-84.2017.8.06.0001

Data: 08/05/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

Tópico	Página
1. Tema -----	02
2. Respostas aos questionamentos da Magistrada-----	03 -13
3. Referências -----	14 -15



1) Tema

Trata-se da paciente A.V. de M. Silva, DN: 25/08/2009, brasileira, menor incapaz, residente em Mulungu-CE e segundo relatório do Serviço de Onco-Hematologia do Hospital Albert Sabin em Fortaleza-CE é portadora de leucemia linfóide aguda (LLA) diagnosticada em setembro de 2012 e realizou tratamento quimioterápico protocolo GBTLI-LLA-93 associado ao imatinibe oral no período de 07/09/2012 a 03/09/2015 entrando em remissão no D29.

Fez uso de imatinibe oral até setembro de 2016 quando exames mostraram perda de resposta terapêutica ao inibidor da tirosina quinase.

Houve um contra indicação ao transplante pelo Centro Transplantador diante das condições sociais e cognitivas da paciente e seus cuidadores assim como considerado alto risco de morbidade e mortalidade associadas ao procedimento.

Diante do risco iminente de evolução para recidiva da doença há a solicitação do uso de inibidor de tirosino-quinase de segunda linha, Dasatinibe 100mg/m²/dia.



2) Respostas às questões solicitadas pela Magistrada:

A - Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um tipo de câncer sanguíneo agressivo (de crescimento rápido) no qual o corpo produz linfoblastos em excesso (um tipo imaturo de glóbulo branco). Aproximadamente 20 a 30 por cento dos pacientes adultos com LLA têm o subtipo positivo para cromossomo Philadelphia (Ph+) desta doença. Pacientes com LLA (Ph +) têm um prognóstico ruim, baixas taxas de resposta ao tratamento, uma curta duração de remissão e uma sobrevida ruim. Opções convencionais de tratamento para LLA (Ph +) incluem quimioterapia e, em pacientes que são elegíveis, transplante de células-tronco. O dasatinibe (Sprycel®) é uma nova terapia direcionada utilizada desde 2005 no tratamento da leucemia mielóide crônica e em pacientes com leucemia linfoblástica aguda Philadelphia-positivo, intolerantes ou resistentes ao imatinibe. Tem eficácia em tais pacientes em termos de respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares. O dasatinibe pertence a uma classe de medicamentos denominados inibidores da tirosina quinase (TKI), de segunda geração, que previne o crescimento do tumor ao bloquear importantes enzimas celulares. Os TKIs atacam as células que contêm a mutação genética BCR-ABL como na paciente em questão.

O dasatinibe é um medicamento anti-câncer oral que pode ser usado para tratar o subtipo positivo para cromossomo Philadelphia da leucemia linfoblástica aguda LLA(Ph+). Existem dois estudos fundamentais que



avaliaram o uso do dasatinibe no tratamento da LLA Ph +. Os pacientes incluídos nesses estudos não responderam ou não puderam tolerar os efeitos colaterais do imatinibe, um medicamento comumente usado para tratar esta doença. Em ambos os ensaios, o tratamento com dasatinibe foi administrado a todos os doentes. Uma vez que o dasatinibe não foi diretamente comparado com placebo ou outro fármaco ativo, não se pode tirar conclusões definitivas sobre a sua eficácia relativa. No entanto, os estudos relataram que uma parcela significativa dos pacientes mostrou uma resposta ao tratamento. Os pacientes dos estudos também tiveram um tempo de sobrevida mais longo(oito meses) do que seria esperado se não tivessem recebido dasatinibe. Antes da disponibilidade do dasatinibe, os pacientes que não respondem ou são intolerantes ao imatinibe não têm outra opção de tratamento além dos cuidados paliativos.

B - Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

A paciente já fez uso prévio de um inibidor de tirosina quinase (imatinibe) e tem contraindicação ao transplante. Em geral, as evidências disponíveis sugerem que o dasatinibe proporciona benefícios clínicos em pacientes com LLA Ph+ que não podem usar o imatinibe, e oferece uma opção de tratamento para esses pacientes que, de outra forma, não teriam outras alternativas.

C - Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?



O dasatinibe tem indicação para o tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia-positivo (LLA Ph+), que não estão mais se beneficiando com, ou têm intolerância à terapia anterior segundo NOTA TÉCNICA Nº 992/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS do Ministério da Saúde (MS).

Trata-se de um medicamento oncológico comprado pelo MS e distribuído pelas SES aos Serviços segundo Portaria do MS número 2.439 de 08 de dezembro de 2005 nas doses de 20mg, 50mg e 100mg com indicação para o tratamento da leucemia mielóide crônica do adulto.

Desde 2008 o dasatinibe (Sprycel®) é aprovado para 2ª linha de tratamento para pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda cromossomo Philadelphia-positivo (LLA Ph+) resistentes ou intolerantes à terapia anterior como no caso em questão.

Segundo FDA (*Food and Drug Administration*) o dasatinibe (SPRYCEL®) é indicado para o tratamento de adultos com doença crônica, acelerada, mielóide ou leucemia mielóide crônica de fase blástica linfóide com resistência ou intolerância à terapia prévia incluindo o imatinibe. A eficácia do SPRYCEL® baseia-se na resposta hematológica e taxas de resposta citogenética. Não existem ensaios controlados que demonstrem um benefício clínico, como melhora nos sintomas relacionados à doença ou aumento da sobrevida. SPRYCEL® é também indicado para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo com resistência ou intolerância à terapia prévia. O custo médio diário do dasatinibe é de aproximadamente US\$150.

Segundo Agência Reguladora Européia (EMA) o dasatinibe (Sprycel®) tem as seguintes Indicações terapêuticas:

SPRYCEL é indicado para o tratamento de pacientes adultos com: leucemia mielóide crônica com diagnóstico positivo de cromossomo



Filadélfia (Ph +) recém-diagnosticada (LMC) na fase crônica; LMC em fase crônica, acelerada ou em fase blástica, com resistência ou intolerância à terapêutica anterior, incluindo imatinibe e leucemia linfoblástica aguda (LLA Ph +) e LMC com resistência ou intolerância a terapia prévia.

SPRYCEL é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos com LMC recém-diagnosticada LMC Ph+ na fase crônica (Ph + CML-CP) ou resistente ou intolerante ao tratamento prévio, incluindo o imatinibe e LLA Ph+ recém-diagnosticada em combinação com quimioterapia.

D - O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Dasatinibe (SPRYCEL®) tem registro na ANVISA número 1018003920052 e tem indicação em bula para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) (CID C92. 1 – Leucemia mieloide crônica) nas fases crônica, acelerada ou blástica mieloide/linfoide com resistência ou intolerância à terapia anterior incluindo imatinibe.

SPRYCEL® também é indicado para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (CID C91. 0 – Leucemia linfoblástica aguda) cromossomo Philadelphia-positivo (LLA Ph+) com resistência ou intolerância à terapia anterior.

A farmacocinética do SPRYCEL® não foi avaliada em pacientes pediátricos; assim como a segurança e eficácia do SPRYCEL® não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade segundo bula ANVISA.



E - Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?

Sobre a ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA no SUS em Nota Técnica Nº 992/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS por M. B. L. de Moraes, P. S. M. Vidal, D. R. Reis, F. A. dos Santos e R. A. dos Santos:

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos



medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada



procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

A alegação de que a "APAC não cobre os custos do tratamento" é sofismático, pois implica na aceitação da premissa inválida de que a APAC seria o único meio de custeio do tratamento oncológico no SUS. Não é assim na oncologia, como não o é nas demais especialidades médicas. Os pagamentos de ações de saúde no SUS ocorrem por "pacote", ou seja, os prestadores recebem um valor fixo para um dado atendimento (ex: consulta, exame, quimioterapia, internação, cirurgia, etc.). Não importa o valor dos insumos usados em cada caso, o valor sempre é o mesmo. Este ressarcimento é apenas a parte direta dos recursos públicos destinados à atenção à saúde. Os hospitais credenciados ao SUS dispõem de outras fontes de financiamento público para seu funcionamento: doações orçamentárias (hospitais públicos), convênios para custeio e investimento, doação de equipamentos, captação de recursos junto à sociedade (filantrópicos), renúncia fiscal (filantrópicos) e permissão para atendimento à saúde suplementar (filantrópico). Sob nenhuma circunstância ou justificativa nenhum medicamento, seja de uso oral ou parenteral, pode ser fornecido in totum a doentes ou parentes, menos ainda quando a sua finalidade é paliativa e a duração do seu uso não é planejada. A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A



Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações.

O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois INEXISTE QUIMIOTERAPIA POR TEMPO INDEFINIDO OU INDETERMINADO EM ONCOLOGIA, DEVIDO TODA QUIMIOTERAPIA, DE QUALQUER FINALIDADE, TER INTERVALOS DE TEMPO E DURAÇÃO PREVIAMENTE PLANEJADOS, SEJA PELO ESTABELECIDO A PARTIR DO COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DO TUMOR, SEJA PELO PROGNÓSTICO DO CASO.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, pode ser consultada na página:



<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>

É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados.

Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento **dasatinibe** em seu estabelecimento, sugere-se ao autor que verifique junto ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado.

Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON).

O **dasatinibe** é uma exceção à regra de fornecimento de medicamento pelo SUS, pois está indicado em pacientes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe e não houver condições clínicas para transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL), como no presente caso.

Nessa situação específica o Ministério da Saúde realiza compra centralizada e distribuição às Secretarias de Estado da Saúde, para posterior envio aos CACON e UNACON, conforme demanda e condições exigidas para cada medicamento.



F - Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

O Ministério da Saúde através de PORTARIA Nº 115, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2012 implementou as DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS - TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE. Não há atualização disponível do Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Ministério da Saúde (2014) nem publicação da CONITEC sobre o uso do dasatinibe na LLA. O dasatinibe é aprovado para 2ª linha de tratamento para pacientes com LLA Ph+ resistentes ou intolerantes à terapia anterior, no caso o imatinibe.

Os inibidores da tirosina-quinase (TKIs) desenvolvidos como terapia alvo para LLA Ph+ são imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, ponatinibe e bosutinib. Os medicamentos disponíveis no Brasil são imatinibe e dasatinibe. A paciente já fez uso do imatinibe previamente sem sucesso. Não há estudos comparativos sobre a eficácia entre os medicamentos acima na LLA.

G - Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Sim.



Os dados que apoiam o uso do dasatinibe na LLA Ph + vêm de dois estudos em pacientes que experimentaram intolerância ou resistência ao imatinibe. Não houve grupos de pacientes controlados em nenhum dos dois estudos; todos os pacientes inscritos receberam dasatinibe. Portanto, o benefício incremental real fornecido pelo dasatinibe não pôde ser determinado. Mais de um terço dos pacientes nos ensaios tiveram uma grande resposta hematológica (redução em células sanguíneas anormais), e mais da metade dos pacientes tiveram uma resposta citogenética maior (redução no número de células com o cromossomo anormal da Filadélfia). A sobrevida global mediana para os pacientes nos estudos foi de aproximadamente oito meses, o que é mais longo do que o tempo de sobrevida usual relatado para pacientes neste cenário. Em pacientes portadores de LLA com o cromossomo Philadelphia, adicionar um inibidor de tirosina quinase à quimioterapia aumenta a chance da leucemia entrar em remissão. A continuação do tratamento com um desses medicamentos pode impedir a recidiva da leucemia.

Para pacientes com leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossomo Philadelphia LLA(Ph +) cuja doença é resistente à quimioterapia contendo imatinibe ou que tenham apresentado toxicidade há critérios para o uso de um inibidor da tirosina quinase de segunda linha (dasatinibe) como na paciente em questão que apresentou resistência ao uso do imatinibe e tem contra-indicação ao transplante.



3) Referências

Targeted Therapy for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). American Cancer Society.2018.www.cancer.org.

M. B. L. de Moraes, P. S. M. Vidal, D. R. Reis, F. A. dos Santos e R. A. dos Santos. Nota Técnica Nº 992/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS. Ministério da Saúde. 2018.

Dasatinib for acute lymphoblastic leukemia (ALL). Committee to evaluate drugs (CED). Ministry of Health and Long-Term Care.Ontario.January.2011.

SPRYCEL (dasatinibe). Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.Bula.ANVISA.

SPRYCEL® (dasatinib). Bristol-Myers Squibb Company. FDA.

Dasatinib. Scientific discussion.EMEA 2006.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/sprycel-epar-scientific-discussion_en.pdf

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas-Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 115, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2012.

Portaria GM/MS No. 874 de 16 de maio de 2013.



Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde.2014.

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED - Secretaria Executiva. ANVISA. *Atualizada em 15/04/2019.*

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

S. *Couban et al.* Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome–positive or *BCR-ABL*–positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus. *Current Oncology*, Volume 21, Number 2, April 2014.

Sprycel (dasatinib). An overview of Sprycel and why it is authorised in the EU. EMA/186628/2019.