



NOTA TÉCNICA NÚMERO 455

Medicamento	x
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

Número do processo: 0244058-64.2020.8.06.0001

Data da solicitação de parecer: 12 de agosto de 2020

Data do Parecer: 14 de setembro de 2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	2
2. Da solicitação -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	4
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	5
6. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	6
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
9. Custo do tratamento -----	8
10. Sobre as perguntas formuladas -----	9
11. Referências -----	14

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA 455

1) Tema – o uso do dasatinibe em um caso de criança com leucemia linfoblástica aguda com cromossomo Filadélfia positivo e refratária à terapia padrão com mesilato de imatinibe.

2) Da solicitação

Trata-se do caso de uma paciente de 11 anos com diagnóstico de leucemia linfóide aguda recidivada (CID C 91.0) com cromossomo Filadélfia positivo. A paciente necessitaria fazer uso do medicamento dasatinibe 100 mg na forma de comprimidos, por via oral, na dose de 01 comprimido uma vez ao dia, continuamente, até que haja remissão de doença com o intuito de ser submetida a transplante de medula óssea.

3) Considerações iniciais

A leucemia é o câncer das células brancas do sangue (leucócitos), que começa na medula óssea e se espalha para outras partes do corpo, de origem, na maioria das vezes, desconhecida.

As leucemias se dividem quanto ao tipo de leucócitos:

- Leucemia linfóide. Tem comprometimento da linhagem linfóide
- Leucemia mieloide. Tem comprometimento da linhagem mieloide

E também pela velocidade do crescimento das células neoplásicas já maduras ou ainda imaturas:

- Leucemia aguda. Caracterizada pelo crescimento rápido de células imaturas do sangue.
- Leucemia crônica. Caracterizada pelo aumento de células maduras, mas anormais.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



A leucemia linfóide aguda (LLA) ou leucemia linfoblástica aguda é um câncer dos leucócitos caracterizado pela produção maligna e acelerada de linfócitos imaturos (linfoblastos) na medula óssea.

Na maioria dos casos, a leucemia linfóide aguda invade o sangue com razoável rapidez e pode se disseminar para outras partes do corpo, como os gânglios linfáticos, fígado, baço, sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e testículos nos homens.

A quimioterapia é o principal tratamento para quase todos os pacientes com leucemia linfóide aguda. Em geral é dividida em 3 fases:

- Indução, que é curta e intensa, geralmente dura cerca de um mês.
- Consolidação (intensificação), que também é intensiva, normalmente dura alguns meses.
- Manutenção (pós-consolidação), que é menos intensiva, geralmente dura cerca de dois anos.

A quimioterapia é administrada em ciclos, com cada período de tratamento seguido por um período de descanso, para permitir que o corpo possa se recuperar. Cada ciclo de quimioterapia dura em geral algumas semanas.

A terapia alvo com inibidores da tirosinoquinase (imatinibe ou dasatinibe) estaria indicada para os pacientes portadores de LLA com cromossomo Filadélfia positivo (uma mutação relativamente rara e associada a pior prognóstico). Estas drogas iniciadas (uma ou a outra) deveriam ser iniciadas ainda na fase de indução (em paralelo ao tratamento quimioterápico), devendo ter seu uso continuado também nas fases de consolidação e de manutenção. O racional do uso destes fármacos em paralelo ao tratamento quimioterápico seria o fato de que as tirosinoquinases estão envolvidas em diversas funções celulares como o crescimento e a divisão, sendo anormalmente expressas em grandes quantidades em determinados tipos de câncer, dentre os quais a LLA.

No caso específico, a paciente em questão não teria respondido de forma satisfatória à terapia alvo com imatinibe, tendo sido prescrita então a terapia com dasatinibe pela equipe médica que lhe assiste.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Por fim, alguns pacientes em remissão, como aqueles com determinados subtipos de leucemia linfóide aguda ou fatores prognósticos desfavoráveis, ainda têm um elevado risco de recidiva. Para esses pacientes pode ser sugerido um transplante alogênico de medula óssea (como para o caso em questão), especialmente para aqueles que têm um doador compatível (não existe a informação especificado se este doador já fora encontrado ou não no caso em questão).

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

A translocação t (9; 22)/BCR-ABL1 (do cromossomo Filadélfia) é uma mutação rara em crianças com leucemia linfóide aguda (LLA), com uma taxa de incidência inferior a 5% dos casos. Embora a translocação t (9; 22)/BCR-ABL1 tenha sido anteriormente associada a um prognóstico muito ruim, o resultado melhorou significativamente com a introdução de inibidores da tirosina quinase (TKI), como imatinibe ou o dasatinibe aos regimes de quimioterapia^{1,2,3,4,5}

Em um ensaio clínico prospectivo do Children's Oncology Group (COG), 91 crianças (de 1 a 21 anos de idade) com LLA com cromossomo Filadélfia positivo foram tratadas com quimioterapia intensiva mais imatinibe.⁴ Aqueles tratados desde a indução até a conclusão da terapia com imatinibe tiveram o melhor resultado, com uma sobrevida livre de doença de cinco anos de 70%. A sobrevida livre de doença não foi estatisticamente diferente entre os pacientes tratados com quimioterapia mais imatinibe (70 ± 12 por cento, n = 28) versus aqueles que foram submetidos a transplante de células hematopoiéticas (TCH) de doador irmão (65 ± 11 por cento, n = 21) ou aqueles que receberam um TCH de doador não relacionado (59 ± 15 por cento, n = 13).

Um ensaio clínico randomizado aberto de fase 3 publicado em Janeiro de 2020 no periódico JAMA Oncology concluiu que a quimioterapia intensiva incluindo dasatinibe em uma dosagem de 80 mg / m² por dia produziram resultados superiores no tratamento da LLA com cromossomo Filadélfia positivo em comparação com mesilato de imatinibe na dosagem de 300

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



mg / m² por dia, tendo fornecido um excelente controle da leucemia do sistema nervoso central sem a necessidade do uso de irradiação craniana profilática.⁶

Entre os 189 participantes do estudo os quais foram seguidos por um tempo médio de 26,4 meses, a sobrevida livre de eventos em 4 anos e o período de 4 anos e a taxa de sobrevida geral foram respectivamente de 71,0% e 88,4% no grupo dasatinibe e 48,9% e 69,2% respectivamente, no grupo de imatinibe. O risco cumulativo de 4 anos de qualquer recidiva foi de 19,8% no grupo dasatinibe e 34,4% no grupo imatinibe, enquanto o risco cumulativo de 4 anos de uma recaída do sistema nervoso central isolado foi de 2,7% no grupo dasatinibe e 8,4% no grupo imatinibe. Não houve diferenças significativas na frequência de efeitos tóxicos graves entre os 2 grupos de tratamento.⁶

Em tese, tal estudo traria lastro teórico e prático para potencial benefício terapêutico do dasatinibe quando aplicado ao caso em questão.

5) Sobre o registro pela ANVISA

MEDICAMENTO SOLICITADO NA AÇÃO	
Nome do Produto	SPRYCEL [®] 100 mg
Princípio Ativo	Dasatinibe
Registro	1018003920109
Nome da Empresa	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA
Detentora do Registro	
Situação	Válido
Vencimento	12/2027
Indicação conforme bula para os seguintes tratamentos:	SPRYCEL é indicado para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) na fase crônica recém-diagnosticada. Indicado para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) nas fases crônica, acelerada ou blástica mieloide /linfoide com

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



resistência ou intolerância à terapia anterior incluindo imatinibe. SPRYCEL também é indicado para o tratamento de adultos com 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.

*Fonte <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351344647200695/?substancia=23691> (Acesso em 17.08.20).

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Segundo a CONITEC a tecnologia não foi incorporada, bem como não possui demanda da tecnologia para incorporação.

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

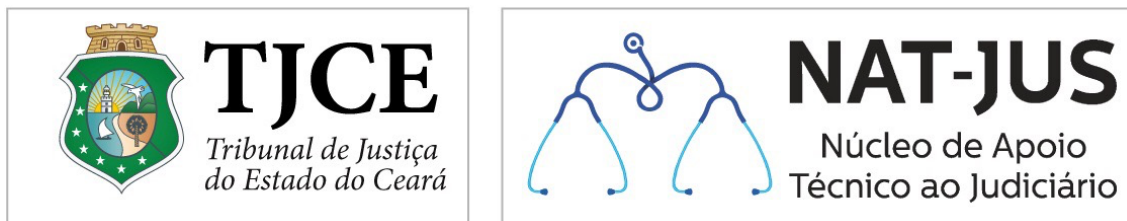
De acordo com a CONITEC o PCDT para Tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo - crianças e adultos, encontra-se em atualização.

A Portaria nº 115, de 10 de fevereiro de 2012, aprova Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de criança e adolescente, com o medicamento Mesilato de imatinibe.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Ministério da Saúde (2014) são omissos em relação ao uso do Dasatinibe como 2ª linha para o tratamento para pacientes com LLA Ph+ resistentes ou intolerantes à terapia com o Mesilato de imatinibe.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento Dasatinibe (SPRYCEL 100 mg) não pertence a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

A assistência oncológica no SUS não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) sendo 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); assim sendo, devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde habilitado em Oncologia credenciado ao SUS; e são ressarcidos conforme o código da APAC. A responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia.

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.

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 a medicamentos, mas sim, a situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas para cada propósito específico (conforme estipulado em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 09.09.2020.

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
Dasatinibe (SPRYCEL) 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30	R\$ 13.330,91	R\$ 18.429,20	R\$ 10.652,73	R\$ 10.652,73	R\$ 127.832,76

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

[#]Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

[§]O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



10) Sobre as perguntas formuladas

A) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de Off Label? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Há contra-indicação para a parte autora?

Resposta: Sim, embora ainda não muito robustas. Um único estudo clínico randomizado aberto realizado por pesquisadores chineses contendo 189 pacientes pediátricos concluiu que a quimioterapia intensiva incluindo dasatinibe na dosagem de 80 mg/m² por dia produziu resultados superiores no tratamento da LLA positiva para o cromossomo Filadélfia em comparação com mesilato de Imatinibe na dosagem de 300 mg / m² por dia (fármaco já utilizado pela paciente) e forneceu excelente controle da leucemia no sistema nervoso central sem o uso de irradiação craniana profilática (vide item 4).

O dasatinibe, um inibidor da tirosiquinase de segunda geração foi desenvolvido devido a inúmeras vantagens em potencial sobre o mesilato de Imatinibe: inibição dupla ABL/SRC; potência mais de 300 vezes maior no bloqueio da atividade da ABL quinase; penetração superior no sistema nervoso central; e atividade na maioria dos casos de resistência ao imatinibe. Embora seu uso com a finalidade proposta ainda seja considerado *off label* no Brasil, o FDA recentemente aprovou o uso pediátrico da medicação requerida, com esta mesma finalidade, em território norte-americano. Em uma análise por protocolo que excluiu pacientes que desistiram do estudo para outros

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



tratamentos (como transplante de células-tronco hematopoéticas ou TCTH), a taxa de sobrevivência livre de eventos em 4 anos foi de 67% versus 40% para os grupos dasatinibe e imatinibe, respectivamente. Não é possível se falar em índice de cura neste contexto, uma vez que a finalidade da terapia (expressa por seu médico assistente) seria a de se viabilizar a possibilidade de realização de um transplante de medula óssea para a paciente em um momento futuro (tão logo haja melhora da resposta clínica e se consiga um doador compatível).

B) Há algum critérios / classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Resposta: sim, existe. Contudo, a classificação ECOG da paciente não está especificada no corpo deste processo, sendo dito pelo médico assistente apenas que a paciente.

C) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: Vide item 8. Todos os recursos habitualmente disponibilizados pelos hospitais credenciados já foram disponibilizados para a parte autora. Não existe possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que produza efeitos semelhantes.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



D) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: o fármaco prescrito tem o potencial de prolongar a vida da paciente, sua qualidade de vida e também de propiciar uma remissão que pode servir de ponte para um transplante de medula óssea.

E) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS? Haja vista que a rede credenciada recebe valores e benefícios do Estado para que realize os tratamentos oncológicos em UNACON ou CACON, a rede credenciada fornece o medicamento pedido pela parte autora? Se sim, onde ocorre a aplicação e/ou entrega do medicamento?

Resposta: O fármaco tem registro na ANVISA, muito embora sua utilização para populações pediátricas ainda não esteja prevista em bula no Brasil. Há que se ressaltar, entretanto, que o FDA já autorizou – recentemente, é verdade - o uso pediátrico do fármaco proposto em território norte-americano para a mesma finalidade expressa no caso em questão. Assim sendo, a rede credenciada não fornece o tratamento solicitado pela parte autora.



F) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia do que o fármaco requerido?

Resposta: não há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público e nem existem indícios de que cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia tenham a mesma eficácia do fármaco requerido.

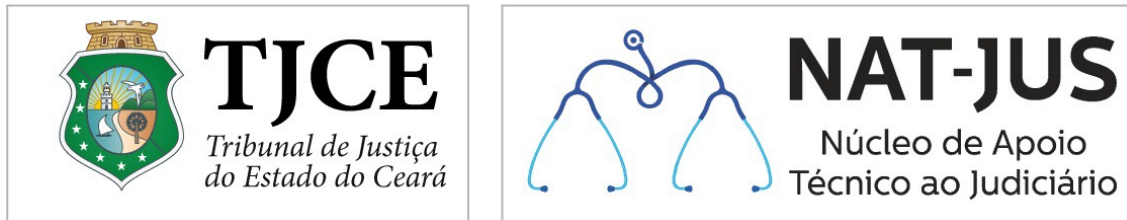
G) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Resposta: não.

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

Resposta: não existe tratamento oficial alternativo.

I) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.



Resposta: Ver custo do tratamento no item 09.

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

Resposta: a melhor evidência científica disponível (ainda que não muito robusta, por trata-se de um único estudo aberto), um ensaio clínico randomizado de fase III, aponta para potencial efeito terapêutico benéfico da intervenção proposta em populações pediátricas. Considerando-se a falta de opções terapêuticas disponíveis bem como a possibilidade de utilização da tecnologia proposta como ponte para transplante de medula (com potencial curativo) no caso específico, este NATJUS entende que o fármaco prescrito é importante para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora assim como para se tentar restaurar sua saúde.



11) Referências

1. Slayton, W. B. *et al.* Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J. Clin. Oncol.* **36**, 2306–2314 (2018).
2. Schultz, K. R. *et al.* Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* **28**, 1467–71 (2014).
3. Rives, S. *et al.* Longer follow-up confirms major improvement in outcome in children and adolescents with Philadelphia chromosome acute lymphoblastic leukaemia treated with continuous imatinib and haematopoietic stem cell transplantation. Results from the Spanish Cooperative Study SHOP/ALL-2005. *Br. J. Haematol.* **162**, 419–21 (2013).
4. Ribera, J.-M. *et al.* Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* **95**, 87–95 (2010).
5. Rives, S. *et al.* Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *Br. J. Haematol.* **154**, 600–11 (2011).



6. Shen, S. *et al.* Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol.* **6**, 358 (2020).

- 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. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tratamento_LeucemiaLinfoblasticaAguda-CriancaeAdolescente.pdf>. Acesso em 21.08.2020.

- ANVISA, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. PMGV (Preço Máximo de Venda ao Governo). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Acesso em 21.08.2020.

- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

- ANVISA, Consultas. Medicamentos Disponível em:<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351178460200263/?substancia=8837>>. Acesso em 17.08.2020.

- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Tecnologias demandadas, atualizada em 14 de fevereiro de 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf>. Acesso em 17.08.2020.

- 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. Disponível em:<https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=3498884&infra_hash=1f9e0cb903e662e10835f538f9648f7e>. Acesso em 21.08.2020.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br