

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Outubro de 2020

Dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/Intolerantes ao mesilato de imatinibe

Brasília – DF

2020

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Hospital Alemã Oswaldo Cruz (HAOC)

Jessica Yumi Matuoka – UATS/HAOC

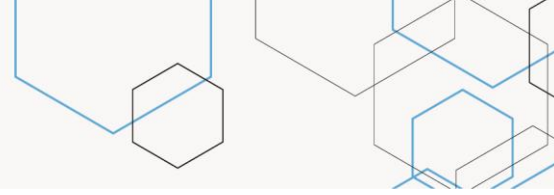
Haliton Alves de Oliveira Júnior – UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Pollyanna Terese Cirilo Gomes – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida



MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos

para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

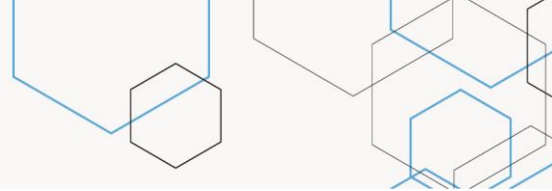
Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

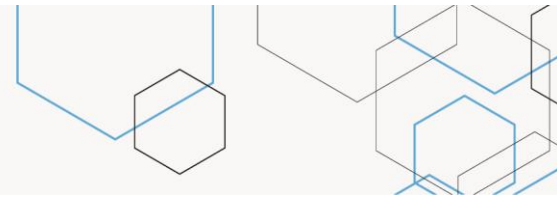


LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma Prisma de seleção dos estudos elegíveis	16
Figura 2: Avaliação do Risco de Viés para o ECR de Lilly et al., 2009, por meio dos critérios da ferramenta ROB 2.0	20
Figura 3: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário 100% com fonte de custo advindas do BPS	26
Figura 4: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 100% de acesso e dados de custos advindos da CMED	26
Figura 5: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 30-50% de acesso e dados de custos advindos do BPS	27
Figura 6: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 30-50% de acesso e dados de custos advindos do CMED	28
Figura 7: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 100% de acesso e dados de custos advindos do BPS	29
Figura 8: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 100% de acesso e dados de custos advindos da CMED	29
Figura 9: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 30-50% de acesso e dados de custos advindos do BPS	30
Figura 10: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 30-50% de acesso e dados de custos advindos da CMED	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia	12
Quadro 2: Pergunta de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO	14
Quadro 3: Bases de dados e estratégia de busca	15
Quadro 4: Avaliação crítica da qualidade metodológica das séries de casos (Estudos fase II) incluídas. Avaliação por meio da ferramenta para avaliação crítica de séries de casos do Instituto Joanna Briggs	21
Quadro 5: Valores de custo utilizados na análise de impacto orçamentário	22
Quadro 6: Parâmetros de proporções utilizados	24
Quadro 7: População da perspectiva 1 - demanda aferida do DATASUS para pacientes elegíveis a primeira linha com imatinibe	24
Quadro 8: População para a perspectiva 2 - dados de prevalência de LLA Ph+ aplicados à projeção populacional do IBGE	24



LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Impacto orçamentário em cinco anos (2021-2025) considerando 100% de acesso e variando a fonte de dados de custo.	25
Tabela 2: Impacto orçamentário em cinco anos (2021-2025) considerando 30% a 50% de acesso e variando a fonte de dados de custo.	27
Tabela 3: Impacto orçamentário em cinco anos (2021-2025) considerando 100% de acesso e variando a fonte de dados de custo para perspectiva populacional 2.....	28
Tabela 4: Impacto orçamentário em cinco anos (2021-2025) considerando 30% a 50% de acesso e variando a fonte de dados de custo para perspectiva populacional 2.....	30

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	9
4.	INTRODUÇÃO.....	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	11
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	13
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	14
7.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	14
7.2	PERGUNTA DE PESQUISA E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	14
7.3	RESULTADOS.....	15
7.4	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS.....	16
7.5	RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	17
7.6	QUALIDADE METODOLÓGICA.....	19
7.7	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	21
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	22
8.1	PERSPECTIVA POPULACIONAL 1: DEMANDA AFERIDA DO DATASUS.....	25
8.2	PERSPECTIVA POPULACIONAL 2: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL CONFORME DADOS DA LITERATURA CIENTÍFICA E DEMOGRAFIA DISPONÍVEIS.....	28
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	31
10.	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	32
11.	ACEITABILIDADE.....	32
12.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	33
13.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	33
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	36
16.	REFERÊNCIAS.....	37
	APÊNDICE 1 – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	41
	APÊNDICE 2 – CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES INCLUÍDOS NOS ESTUDOS ELEGÍVEIS.....	42
	APÊNDICE 3 – SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	43
	APÊNDICE 4 – SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS DE SEGURANÇA.....	45
	APÊNDICE 5 – QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA A COMPARAÇÃO ENTRE DASATINIBE 140 MG 1X AO DIA VERSUS DASATINIBE... 70 MG 2X AO DIA.....	46
	APÊNDICE 6 – QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA OS ESTUDOS DE BRAÇO ÚNICO QUE AVALIARAM DASATINIBE 70 MG 2 X AO DIA.....	48

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso do dasatinibe para o tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Philadelphia positivo (LLA Ph+), em adultos com resistência ao mesilato de imatinibe atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas de LLA Ph+. O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS. O objetivo do presente trabalho é de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do dasatinibe, em pacientes adultos com LLA Ph+ resistentes ao mesilato de imatinibe, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dasatinibe (Sprycel®).

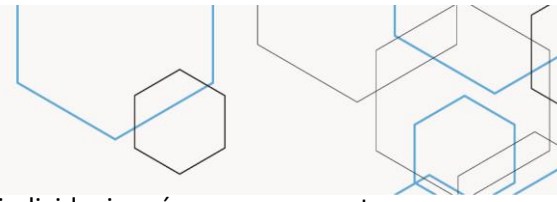
Indicação: Tratamento de indivíduos adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes ou intolerantes ao mesilato de imatinibe.

Demandante: Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS).

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença hematológica altamente agressiva, resultante da proliferação e expansão de explosões linfoides no sangue, medula óssea e outros órgãos. A LLA ocorre com uma distribuição bimodal, com um pico precoce nas crianças de 4 a 5 anos, seguido de um segundo pico aos 50 anos de idade, sendo que a incidência mundial é cerca de 1 a 4,75 / 100.000 indivíduos. A proporção entre homens e mulheres é de aproximadamente 1,3:1. A LLA cromossomo Filadélfia positivo (LLA Ph+) é uma variante biologicamente distinta de LLA, classificada pela Organização Mundial da Saúde como LLA com t (9; 22) (q34; q11.2); BCR-ABL1. A LLA Ph+ representa cerca de 20 a 30% das LLA em adultos, e 2 a 3% das LLA em crianças. Quando tratados com quimioterapia isoladamente, os pacientes com LLA Ph+ apresentam um prognóstico ruim com poucos sobreviventes aos cinco anos após o tratamento. O transplante de células hematopoiéticas alogênicas (allo-TMO) proporciona melhores resultados, curando aproximadamente 30 a 60 % dos pacientes com LLA Ph+. A utilização de inibidores da tirosina quinase (ITQ) do BCR-ABL1 (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe) no regime de tratamento resultou em taxas de resposta superiores, permitindo assim que mais pacientes procedam ao allo-TMO. No entanto, os pacientes podem adquirir resistência ou intolerância ao tratamento com ITQ, principalmente com mesilato de imatinibe.

Pergunta: Qual a eficácia (resposta hematológica, resposta citogenética, sobrevida) e a segurança (eventos adversos, toxicidade) do dasatinibe como tratamento de segunda linha em pacientes adultos com LLA Ph+ resistentes ou intolerantes ao mesilato de imatinibe?

Evidências clínicas: Foram avaliados três estudos, sendo um ensaio clínico randomizado de fase III e dois estudos de fase 1/2. Dasatinibe 140 mg uma vez ao dia proporcionou uma sobrevida global mediana (IC95%) de 6,5 (4,6-9,8) meses, e dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia proporcionou uma sobrevida de 9,1 (4,8-13,2) meses. A diferença entre os grupos foi não significativa – HR: 1,26 (IC95% 0,78-2,04). Houve uma sobrevida livre de progressão mediana (IC95%) de 4,0 (2,9-5,6) meses com o uso de dasatinibe 140 mg uma vez ao dia, e de 3,0 (2,0-4,2) meses com o uso de dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia. Esse resultado confere ausência de diferença significativa entre os grupos avaliados (0,92; IC95%: 0,58-1,47). Mais de 30% dos indivíduos, independente do estudo em questão, atingiram resposta hematológica principal (MaHR). Em geral, os indivíduos levaram pouco mais de um mês para atingir a MaHR. A resposta hematológica completa (CHR) foi alcançada por 33% dos pacientes que receberam dasatinibe 140 mg/1x dia, e por 25% dos participantes que receberam dasatinibe 70 mg 2x ao dia. A taxa de ausência de leucemia foi variável a depender do estudo (5 a 41%). Resposta citogenética principal (MCyR) foi alcançada por mais de 50% dos indivíduos avaliados, independentemente do estudo em questão. Os eventos adversos de graus 3 ou 4 mais frequentes foram os hematológicos: anemia, leucopenia, trombocitopenia e neutropenia. Conforme avaliação pela abordagem GRADE, a qualidade da evidência foi muito baixa



para todos os desfechos avaliados, devido ao grave risco de viés dos estudos individuais e á pequena amostra, o que conferiu baixa precisão nas estimativas.

Análise de impacto orçamentário: Foi elaborado uma análise de impacto orçamentário para estimar os gastos decorrentes da incorporação do dasatinibe no SUS em um horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025). Considerando a população aferida por demanda de quimioterapia de primeira linha para LLA no DATASUS, o impacto orçamentário variou de R\$ 7.632.203,49 a R\$ 82.217.665,35, a depender da taxa de difusão e fonte de valor de custo (Banco de Preços em Saúde – BPS/Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG ou Câmara de regulação do mercado de Medicamentos – CMED). Considerando população estimada com dados epidemiológicos, o impacto orçamentário variou de R\$ 4.647.425,94 a R\$ 49.310.733,59, a depender da taxa de difusão e fonte de valor de custo (BPS/SIASG e CMED).

Recomendações internacionais: Dentre as agências *National Institute for Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, apenas a última recomenda a listagem de dasatinibe para a população proposta no relatório.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Os medicamentos flumatinibe (fase 3), inotuzumabe ozogamicin (fase 4) e ponatinibe (fase 3) foram detectados no MHT para pacientes adultos com LLA Ph+ resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe.

Considerações finais: As evidências apresentadas mostram que o dasatinibe proporciona boa resposta hematológica e citogenética, podendo apresentar uma mediana de sobrevida global de até 9 meses, em pacientes com LLA Ph+ e resistentes ao mesilato de imatinibe. No entanto, os eventos adversos graves não são raros e os principais são de origem hematológica (leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia). Também não foram raros os eventos de interrupção de tratamento ou de redução de dose. Os estudos são pequenos, com baixo rigor metodológico (elevado risco de viés) e não são comparativos com a quimioterapia ou outros melhores cuidados paliativos disponíveis. Ademais, a qualidade da evidência foi avaliada como muito baixa para a totalidade dos desfechos, devido ao grave risco de viés e pequena amostra dos estudos individuais, o que conferiu baixa precisão na estimativa dos desfechos, conforme avaliado pela abordagem GRADE. Levando em conta o número de pacientes elegíveis ao tratamento (313 a 522 pacientes a depender do cenário), após a resistência/intolerância ao mesilato de imatinibe, o incremento orçamentário para a ampliação do uso de dasatinibe pode variar entre R\$ 20.921.668,18 e R\$ 98.479.559,89 em um horizonte temporal de cinco anos (2021-2025).

Recomendação Preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 91ª reunião ordinária, realizada no dia 07 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à ampliação de uso no SUS do dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe. Considerou-se, entre outros fatores, que, os estudos apresentados são de baixa qualidade e não possuem comparadores, pois são estudos de doses. Além disso, a maioria das agências internacionais não recomendaram a incorporação do medicamento.

4. INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença hematológica altamente agressiva, resultante da proliferação e expansão de explosões linfóides no sangue, medula óssea e outros órgãos (1). A LLA ocorre com uma distribuição bimodal, com um pico precoce nas crianças de 4 a 5 anos, seguido de um segundo pico aos 50 anos de idade (2), sendo que a incidência mundial é cerca de 1 a 4,75/100.000 indivíduos, com uma proporção homem: mulher de aproximadamente 1,3:1 (1). A LLA cromossomo Filadélfia positivo (LLA Ph+) é uma variante biologicamente distinta de LLA, classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como LLA com t (9; 22) (q34; q11.2); BCR-ABL1 (3,4). LLA Ph+ representa cerca de 20 a 30% das LLA em adultos, e em 2 a 3% das LLA em crianças (5,6).

Quando tratados com quimioterapia isoladamente, os pacientes com LLA Ph+ apresentam um prognóstico ruim com poucos sobreviventes aos cinco anos após o tratamento (7–14). No entanto, a utilização de inibidores da tirosina quinase (ITQ) do BCR-ABL1 (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe) no regime de tratamento resultou em taxas de resposta superiores, permitindo assim que mais pacientes procedam ao transplante (15–19). O transplante de células hematopoiéticas alogênicas (allo-TMO) proporciona melhores resultados, curando aproximadamente 30 a 60 % dos pacientes com LLA Ph+ (10,20–26).

Vários critérios são definidos para avaliar o tratamento com ITQ. Um requisito inicial é a obtenção de uma resposta hematológica completa (CHR), aceita como um hemograma periférico normal dentro de três meses após o imatinibe. Uma resposta adicional ao tratamento é subsequentemente monitorada por avaliações citogenéticas sequenciais da medula óssea, com o objetivo de atingir um Resposta Citogenética Completa (CCyR) por 18 meses. Recomenda-se a avaliação subsequente da resposta terapêutica por meio de análise molecular, com reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Prevê-se que pacientes que atingem uma resposta molecular maior (MMR) equivalente a uma redução nos transcritos de BCR-ABL1 para menos de 0,1%, conforme definido na escala internacional (27), tenham um risco notavelmente baixo de progressão da doença (28).

A resistência ao mesilato de imatinibe compreende a falha em atingir CHR, CCyR e MMR dentro de um período de tempo alocado. Alguns pacientes podem não obter uma CHR, 20 a 25% não atingem um CCyR (29) e menos de 10% dos pacientes alcançam resposta molecular completa (CMR) (30). A perda de uma resposta previamente obtida ao imatinibe (resistência secundária ou adquirida) ocorre em cerca de 20 a 25% dos pacientes que atingem CHR ou CCyR (28).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O dasatinibe apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e está disponível em comprimidos revestidos de 20 e 100 mg. Não existe formulação genérica disponível. O medicamento disponível apresenta o nome de marca Sprycel[®], sendo fabricado pela Bristol-Myers Squibb (31).

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dasatinibe
Nome comercial	Sprycel [®]
Apresentação	Comprimidos revestidos de 10 e 200 mg.
Detentor do registro	Bristol-Myers Squibb
Fabricante	AstraZeneca Pharmaceuticals, Indiana, EUA. Importado por Bristol-Myers Squibb
Indicação aprovada em bula	SPRYCEL [®] é indicado para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC PhP+) na fase crônica recém-diagnosticada. SPRYCEL [®] é indicado para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC PhP+) 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 cromossomo Philadelphia-positivo (LLA PhP+) com resistência ou intolerância à terapia anterior.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com LLA Ph+ com resistência ao mesilato de imatinibe.
Posologia e Forma de Administração	140 mg administrados oralmente uma vez ao dia.
Preços unitários propostos*	Comprimidos de 100 mg: CMED (20/07/2020) - PMVG sem impostos (R\$ 8735,24 cx. 30 cp., valor unitário R\$ 291,17); Média ponderada por unidade - SIASG/BPS: R\$ 348,32. Comprimidos de 20 mg: CMED (20/07/2020) PMVG sem impostos (R\$ 4398,69 cx. 60 cp., valor unitário R\$ 73,31); Média ponderada por unidade - SIASG/BPS: R\$ 88,02.

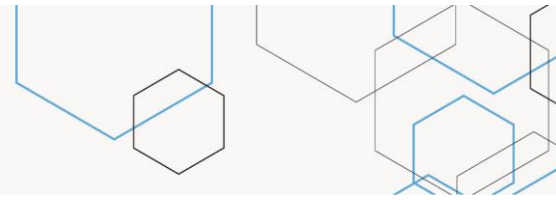
As informações sobre as características do fármaco foram extraídas da bula registrada na Anvisa (31). As informações de custo foram retiradas da planilha de custos de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da CMED (atualizada em 20/07/2020); e do Banco de Preços em Saúde (BPS), especificamente as médias ponderadas para compras administrativas do último ano (período entre 31/07/2019 e 31/07/2020), na base SIASG de compras públicas.*Tanto na tabela mais atualizada da CMED, quanto no BPS havia informações acerca de outras concentrações de dasatinibe (50 mg e 140 mg). Entretanto, a bula registrada atualmente na Anvisa considera apenas formulações de 20 mg e 100 mg.

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI):

Foram depositados no INPI dois pedidos de patente para o produto dasatinibe. A patente PI 0009721-7 foi concedida em 21/11/2018 e estará vigente até 21/11/2028. Já o pedido PI 0408782-8, depositado em 23/3/2004, foi indeferido em 4/6/2019².

Contraindicações: hipersensibilidade ao dasatinibe ou a qualquer outro componente da formulação.

² Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. [citado 24 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>



Cuidados e Precauções: Dasatinibe está associado a **trombocitopenia, neutropenia e anemia graves**. Hemogramas completos devem ser realizados semanalmente pelos 2 primeiros meses, e mensalmente depois disso ou conforme indicado clinicamente. A mielossupressão é geralmente reversível e tratada suspendendo-se temporariamente o uso ou reduzindo-se a dose. **Pode ocorrer retenção de líquidos**. Os pacientes que desenvolverem sintomas sugestivos de derrame pleural ou outra retenção de líquido, como dispneia nova ou piorada durante esforço ou em repouso, dor pleurítica ou tosse seca devem ser avaliados imediatamente por radiografia de tórax ou exame de imagem adicional conforme apropriado. Derrame pleural grave podem necessitar toracocentese e terapia com oxigênio. Modificação da dose deve ser considerada nesses casos. Dasatinibe pode levar a **arritmias/prolongamento do intervalo QT**. Dasatinibe deve ser administrado com cuidado em pacientes que apresentam ou que podem apresentar prolongamento do intervalo QTc.

Gravidez e lactação: O uso de dasatinibe não é recomendado em mulheres grávidas ou que desejam engravidar (Categoria D). O dasatinibe é excretado no leite humano, portanto o seu uso em lactantes deve considerar o benefício para a mãe.

Interações: Fármacos que elevam a concentração plasmática de dasatinibe - cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina e voriconazol; **Fármacos que reduzem a concentração plasmática de dasatinibe** - dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, fenobarbital, antiácidos, antagonistas de H2/ inibidores da bomba de prótons; **Drogas que podem ter sua concentração elevada por administração concomitante com dasatinibe** – sinvastatina, alfentanil, astemizil, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanil, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus e alcalóides de ergot (ergotamina, diidroergotamina). **Interação droga-alimento** – Suco de toranja pode aumentar a concentração plasmática de dasatinibe e a erva de São João pode reduzi-la.

Eventos adversos mais frequentes presentes em amostra de pacientes com LLA Ph+ incluíram retenção de líquidos com derrame pleural (24%) e edema superficial (19%), e distúrbios gastrointestinais como diarreia (31%), náusea (24%), e vômito (16%). Hemorragia (19%), pirexia (17%), erupção cutânea (16%), e dispneia (16%) também foram frequentemente reportados. **As reações adversas graves** mais frequentemente reportadas incluíram derrame pleural (11%), sangramento gastrointestinal (7%), neutropenia febril (6%), infecção (5%), pirexia (4%), pneumonia (3%), diarreia (3%), náusea (2%), vômito (2%), e colite (2%) (31).

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Uma parcela considerável (entre 20-25%) de indivíduos com LLA Ph+ podem ter resistência primária (quando não atingem respostas molecular, citogenética ou hematológica com o uso primário) ou secundária (após período de benefício/resposta) ao mesilato de imatinibe. Nesses indivíduos, pode haver ganho clínico com a substituição de mesilato de imatinibe por dasatinibe. Existe evidência de que o uso de dasatinibe em população resistente ao imatinibe promove respostas hematológicas e citogenéticas duradouras, com aumento da sobrevida livre de progressão (32–34).

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

7.1 Critérios de elegibilidade

Foram selecionados estudos que avaliassem indivíduos adultos com LLA Ph+ tratados com dasatinibe após falha/resistência (respostas molecular, citogenética ou hematológica insatisfatórias) ao tratamento primário com mesilato de imatinibe. Foi dada prioridade para estudos clínicos comparativos, randomizados ou não. Revisões sistemáticas ou narrativas foram excluídas. Estudos que avaliaram o uso de dasatinibe em primeira linha foram excluídos.

7.2 Pergunta de pesquisa e estratégia de busca

Para avaliar a eficácia e a segurança do dasatinibe em indivíduos adultos com LLA Ph+ resistentes ao mesilato de imatinibe, foi desenhada a seguinte pergunta de pesquisa estruturada (PICO):

Quadro 2: Pergunta de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO.

População ou participantes	Indivíduos adultos com LLA Ph+ resistentes ao mesilato de imatinibe
Intervenção	Dasatinibe
Comparador	Sem restrições*
Desfechos (outcome)	Respostas hematológica, citogenética e molecular; sobrevida livre de progressão, sobrevida global; eventos adversos.

*A maioria dos estudos existentes são de fase 1/2 e não apresentam grupo comparador. Portanto, optou-se por não inserir nenhuma restrição quanto ao grupo comparador inicialmente.

Para essa revisão rápida foi realizada busca sistemática na base de dados Epistemonikos (35). A base Epistemonikos é, atualmente, o maior repositório de revisões sistemáticas disponível, sendo possível obter os estudos primários incluídos nessas revisões. Utilizou-se a base de dados epistemonikos, como parte do processo ágil da revisão

rápida e, também, pois este relatório trata de uma ampliação de uso. Essa estratégia de busca foi avaliada e validada pela Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde (CMATS/DGITIS).

Como forma de garantir sensibilidade à estratégia, foram combinados os termos referentes à população e à intervenção, conforme exibido no **Quadro 3** a seguir.

Quadro 3: Bases de dados e estratégia de busca

Data da busca	Base	Estratégia	Resultados
03/08/2020	Epistemonikos	(Acute Lymphoblastic Leukemia) AND (dasatinib)	117 referências

7.3 Resultados

Após a leitura de títulos e resumos, 111 referências foram excluídas, por não atenderem a pergunta de pesquisa formulada acima. Seis relatos foram lidos na íntegra. Após a leitura completa, três estudos foram excluídos: 2 revisões não sistemáticas (32,36) e um estudo clínico de fase um (escalonamento de dose) (34). Sendo assim, três estudos foram considerados elegíveis: Um ECR de fase 3 (33) e dois estudos de fase 2 (37,38). O fluxograma PRISMA com o processo de seleção está detalhado na **Figura 1** a seguir. Todo o processo de triagem foi feito no próprio Epistemonikos, devido ao baixo volume de literatura identificado. Apenas um revisor participou da triagem por títulos e resumos e, também, da etapa de leitura completa. Foi utilizado o Software Mendeley para gerenciar as referências identificadas.

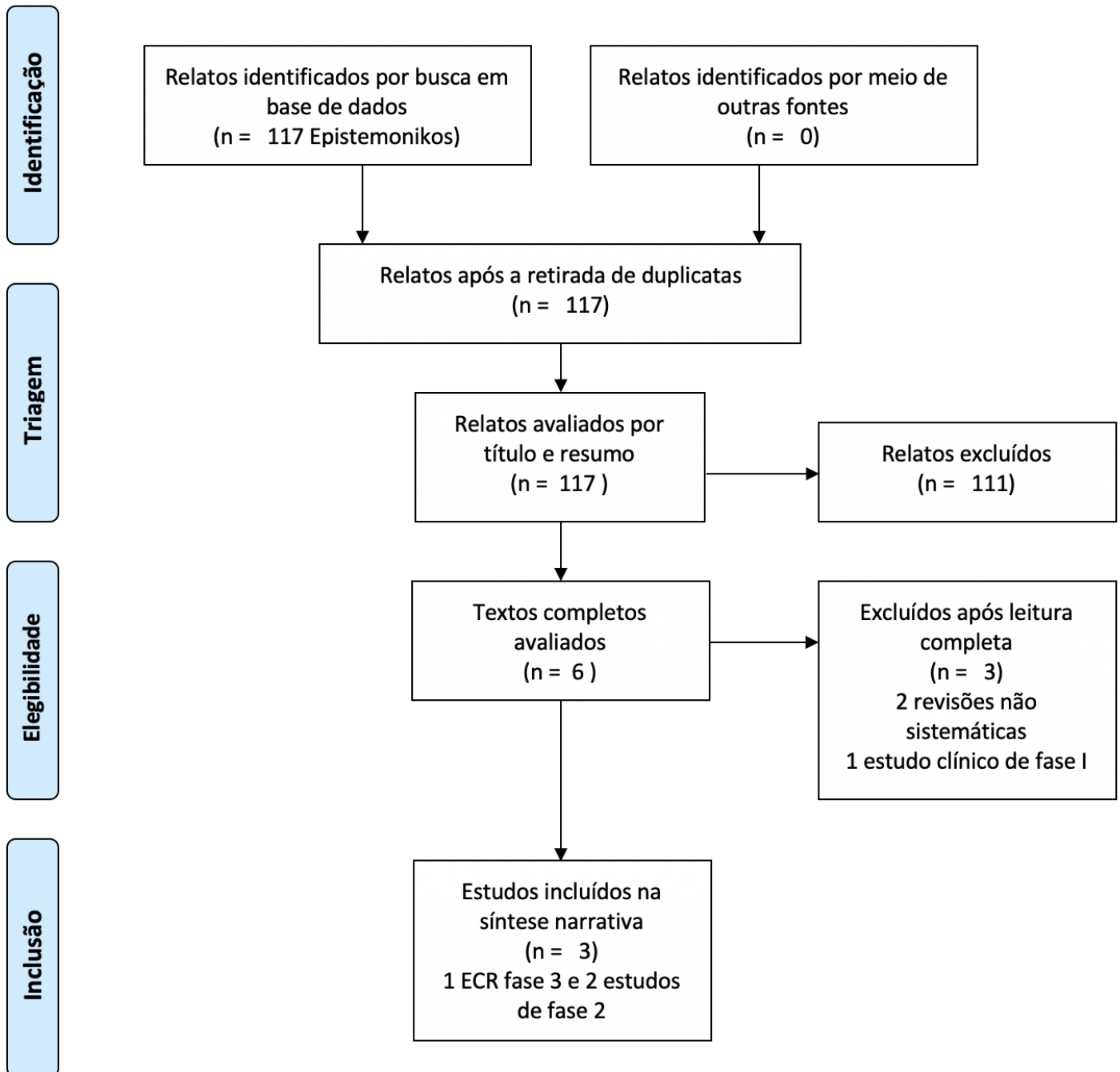
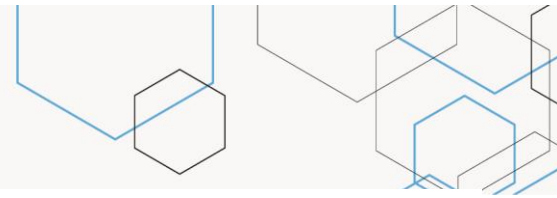
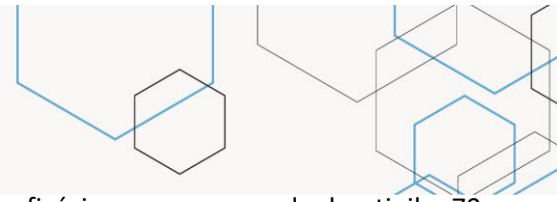


Figura 1: Fluxograma Prisma de seleção dos estudos elegíveis

7.4 Caracterização dos estudos

Lilly et al., 2009 conduziram um ECR de fase 3 que comparou o dasatinibe em 140 mg uma vez ao dia versus dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia. A população foi composta de indivíduos adultos com LLA Ph+ resistentes ou intolerantes ao mesilato de imatinibe. Este estudo avaliou 84 participantes durante um tempo de seguimento de dois anos.



Sakamaki et al., 2009 conduziram um estudo de fase 1/2, para avaliar a eficácia e a segurança de dasatinibe 70 mg/duas vezes ao dia em pacientes adultos com LMC e LLA Ph+. Conforme critérios deste presente relatório, aqui serão reportados apenas os dados do estudo de fase 2, que é aquele específico para pacientes com LLA Ph+. Este estudo avaliou 13 participantes, com mediana de idade de 64 anos durante um seguimento de 12 semanas.

Ottmann et al., 2007 apresentaram resultados interinos para um estudo de fase 1/2, que avaliou a eficácia e a segurança de dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia em participantes com LLA Ph+ resistentes ou intolerantes ao mesilato de imatinibe. Este estudo incluiu 36 participantes, com mediana de idade de 46 anos, sendo a maioria (64%) do sexo masculino. Este estudo apresentou avaliações em seis e oito meses, sendo o tempo de seguimento mínimo definido como oito meses.

7.5 Resultados de eficácia e Segurança

As principais características dos estudos, participantes e desfechos de eficácia e segurança estão detalhadas nos **Apêndices 1-4** A seguir estão descritos os principais desfechos relatados nos estudos incluídos.

Sobrevida Global

Apenas o estudo de **Lilly et al., 2009** relatou este desfecho. De acordo com autores, dasatinibe 140 mg uma vez ao dia proporcionou uma sobrevida global mediana (IC95%) de 6,5 (4,6-9,8) meses, e dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia proporcionou uma sobrevida de 9,1 (4,8-13,2) meses. A diferença entre os grupos foi não significativa – HR: 1,26 (IC95% 0,78-2,04).

Sobrevida Livre de Progressão

Dois estudos relataram o valor da sobrevida livre de progressão (SLP). **Lilly et al., 2009** evidenciou que houve uma sobrevida mediana (IC95%) de 4,0 (2,9-5,6) meses com o uso de dasatinibe 140 mg uma vez ao dia, e de 3,0 (2,0-4,2) meses com o uso de dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia. Esse resultado confere ausência de diferença significativa entre os grupos avaliados (0,92 [IC95% 0,58-1,47]).

O estudo de **Ottmann et al., 2007** apenas divulgou a mediana de SLP em meses para aqueles que receberam dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia. Nesse estudo houve uma SLP mediana de 3,3 meses com o uso de dasatinibe.

Resposta Hematológica

Todos os três estudos incluídos avaliaram a resposta hematológica. Em nenhum deles é apresentado qualquer teste estatístico de comparação entre grupos ou entre tempos de seguimento. Mais de 30% dos indivíduos, independente do estudo em questão, atingiram resposta hematológica principal (MaHR). Em geral, os indivíduos levaram pouco mais de um mês para atingir a MaHR. De acordo com o estudo de **Lilly et al., 2009**, após atingir MaHR os pacientes permaneceram nesse estado por 4,6 meses com a posologia de dasatinibe de 140 mg uma vez ao dia, e por 11,5 meses com a posologia de dasatinibe de 70 mg duas vezes ao dia.

Dois estudos relataram resposta hematológica global (OHR). O estudo de **Lilly et al., 2009** relatou uma proporção ligeiramente maior de indivíduos atingindo OHR no braço dasatinibe 140 mg uma vez ao dia, em relação ao braço dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia (48% vs. 41%, respectivamente). No estudo de **Ottmann et al., 2007**, cerca de 47% e 50% dos participantes alcançaram a OHR com o uso de dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia, respectivamente em seis e oito meses.

A resposta hematológica completa (CHR) foi alcançada por 33% dos pacientes que receberam dasatinibe 140 mg uma vez dia, e por 25% dos participantes que receberam dasatinibe 70 mg duas vezes dia. No estudo de **Sakamaki et al., 2009**, apenas 8% dos indivíduos que receberam dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia alcançaram a CHR.

Adicionalmente, todos os três estudos forneceram as proporções de “nenhuma evidência de leucemia” (menos do que 5% de células blásticas, e as contagens de células do sangue estão dentro dos limites normais, não existindo sinais ou sintomas da doença³). No estudo de **Lilly et al., 2009**, considerando a melhor resposta hematológica em 28 dias, 5% dos participantes do braço dasatinibe 140 mg uma vez ao dia, e 7% dos participantes do braço dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia apresentaram nenhuma evidência de leucemia. No estudo de **Sakamaki et al., 2009**, 4 (31%) participantes apresentaram ausência de leucemia (sendo 3 (33%) resistentes ao imatinibe e 1 (25%) intolerante ao imatinibe), após 12 semanas de seguimento. No estudo de **Ottmann et al., 2007**, 11% dos pacientes que receberam dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia apresentaram ausência de leucemia após seis meses de seguimento e outros 8% apresentaram o mesmo desfecho aos oito meses de seguimento.

Resposta Citogenética

³ Conforme Sakamaki et al, 2009 (37):

- Contagem de leucócitos menor ou igual ao limite superior institucional do normal
- Ausência de blastos ou promielócitos no sangue periférico
- Percentagem de blastos na medula óssea <5%
- Percentagem total de mielócitos e metamielócitos no sangue periférico <5%
- Percentagem de basófilos no sangue periférico <20%
- Ausência de leucemia extramedular (incluindo hepatomegalia e esplenomegalia)
- Contagem de plaquetas <20.000 / mm³ e <100.000 / mm³ e / ou contagem de neutrófilos ≥500 / mm³ e <1000 / mm³

Resposta citogenética principal (MCyR) foi alcançada por mais de 50% dos indivíduos avaliados, independentemente do estudo em questão. No estudo de **Lilly et al., 2009**, aqueles pacientes que receberam dasatinibe 140 mg uma vez ao dia apresentaram maior proporção de alcance de MCyR, que os participantes que receberam dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia (70% vs. 52%, respectivamente). No entanto, o estudo não fornece valores para a comparação entre as posologias, de forma que não se sabe se há ou não diferença entre os braços. Conforme estudo de **Lilly et al., 2009**, independentemente da posologia, os participantes levaram cerca de um mês para alcançar a MCyR. De acordo com o mesmo estudo, essa resposta durou pouco mais de quatro meses (mediana).

A proporção de indivíduos que alcançaram a resposta citogenética completa (CCyR) também foi relatada pelos três estudos incluídos. Essa proporção variou de estudo para estudo. No estudo de **Lilly et al., 2009**, 50% dos participantes que receberam dasatinibe 140 mg uma vez ao dia alcançaram a CCyR, enquanto no grupo que recebeu dasatinibe 70 mg/duas vezes ao dia essa proporção foi de 39%. O estudo não menciona diferença entre os grupos. Nesse mesmo estudo, a mediana de duração da CCyR foi de 4,3 (IC95%: 3,7-6,9) meses para o dasatinibe 140 mg uma vez ao dia versus 5,5 (IC95%: 3,3-13,4) meses para o dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia. No estudo de **Sakamaki et al., 2009**, 46% dos indivíduos tratados com dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia alcançaram CCyR. Já no estudo de **Ottmann et al., 2007**, independentemente do período de avaliação, 58% dos pacientes alcançaram CCyR.

Apenas o estudo de **Lilly et al., 2009** relatou a resposta citogenética parcial (PCyR), sendo que 20% e 14% dos indivíduos, respectivamente para dose única diária ou duas vezes ao dia, alcançaram essa resposta.

Desfechos de Segurança

Os eventos adversos de graus 3 ou 4 mais frequentes foram os hematológicos: anemia, leucopenia, trombocitopenia e neutropenia. No estudo de **Lilly et al., 2009**, 10% dos participantes no braço dasatinibe 140 mg uma vez dia e 23% dos participantes do braço dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia tiveram que reduzir a dose do medicamento. Nesse mesmo estudo, pouco mais de 30% dos indivíduos, independentemente do grupo analisado, apresentaram interrupção de tratamento. No estudo de **Sakamaki et al., 2009**, que avaliou apenas o dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia, 38,5% dos participantes passaram por redução de dose, e outros 46% tiveram de interromper o uso. Os resultados de segurança encontram-se detalhados no **Apêndice 4**.

7.6 Qualidade Metodológica

Os estudos foram avaliados conforme desenho de estudo e seguindo ferramentas específicas. Para o ECR de Lilly et al., 2009 foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias tool 2.0* (ROB 2.0) (39). Para os estudos de Ottmann et al.,

2007 e Sakamaki et al., 2009, foi utilizada a ferramenta de avaliação crítica de séries de caso do *Instituto Joanna Briggs* (40). Apesar de estes dois estudos serem relatados como estudos clínicos de fase 2, não apresentam grupo comparador, apresentam amostra muito pequena e sem critério para cálculo amostral, não são feitos testes estatísticos e relatam desfecho por paciente. Dessa maneira, por se tratarem de estudos de inclusão consecutiva, inclusão de poucos pacientes e não comparativos, foram avaliados como sendo séries de casos.

O ECR de Lilly apresentou elevado risco de viés. Apesar de os autores relatarem que não houve desequilíbrios importantes na linha de base, existem diferenças numéricas de elevada magnitude em características capazes de influenciar o desfecho. Em momento algum são exibidos os valores de testes estatísticos para a linha de base ou sequer estes são discutidos. O estudo cita que não houve diferenças em alteração de doses entre os grupos. Os autores citam que o co-tratamento com hidroxíureia era permitido em situações específicas, no entanto, não relatam se houve diferença do uso deste medicamento entre os grupos. O estudo contou com a assistência de *medical writing* da empresa fabricante do medicamento em teste e não relata claramente como essa atitude pode ter influenciado os desfechos. Não foi discutida opção para sigilo da avaliação dos dados. Houve exclusão de alguns pacientes com quadro crítico para a avaliação do desfecho primário, como análise de subgrupo. O risco de viés detalhado para o desfecho primário (MaHR) pode ser visto na **Figura 2** a seguir.

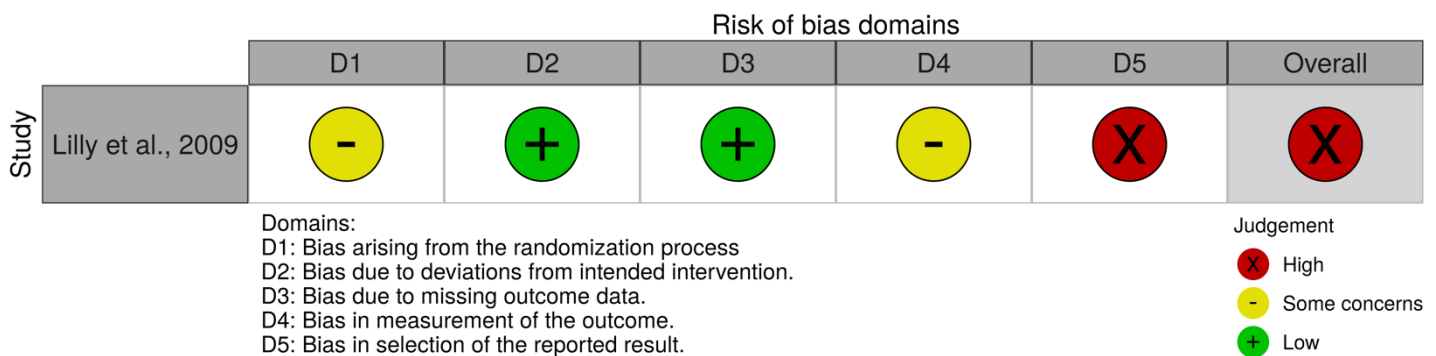


Figura 2: Avaliação do Risco de Viés para o ECR de Lilly et al., 2009, por meio dos critérios da ferramenta ROB 2.0.

Os estudos de Ottmann et al., 2007 e Sakamaki et al., 2009, enquanto estudos de intervenção não randomizados, estudo de fase 1/2, sem cálculo formal de amostra, sem comparador definido e sem testes estatísticos para comparação, foram avaliados como série de casos. Independentemente do julgamento obtido pela ferramenta JBI, estudos com esse desenho são altamente propensos a viés. Ademais, a ferramenta utilizada não gradua viés, mas sim identifica a plausibilidade de se usar ou não os dados de determinada série de casos.

Os estudos apresentam baixa qualidade metodológica. Ambos os estudos não deixam claro se houve inclusão consecutiva e se a inclusão foi completa, tendo como parâmetro o número de participantes elegíveis para serem

recrutados. Também, ambos os estudos não descrevem informações claras dos centros onde a pesquisa foi conduzida. O estudo de Sakamaki et al., 2009 não fornece informação demográfica adequada e não esclarece as avaliações em tempos de seguimentos. O julgamento crítico dos estudos encontra-se detalhado no **Quadro 4**.

Quadro 4: Avaliação crítica da qualidade metodológica das séries de casos (Estudos fase II) incluídas. Avaliação por meio da ferramenta para avaliação crítica de séries de casos do Instituto Joanna Briggs.

Critério	Sakamaki et al., 2009	Ottmann et al., 2007
Havia critérios claros para inclusão?	Sim	Sim
A condição foi medida em um padrão confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim	sim
Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos?	Sim	Sim
Houve inclusão consecutiva de participantes?	Incerto	Incerto
A série de casos teve inclusão completa de participantes?	Incerto	Incerto
Houve relato claro da demografia dos participantes?	Não	Sim
Houve relato claro de informações clínicas dos participantes?	Sim	Sim
Os resultados ou medidas de seguimento foram claramente relatados?	Incerto	Sim
Houve relatos claros das informações demográficas do (s) local (is) / clínica (s) de pesquisa?	Não	Não
A análise estatística foi apropriada?	NA	NA
NA: Não se aplica (Não foram estudos comparativos).		

7.7 Qualidade da Evidência

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Para a comparação entre dasatinibe 140 mg uma vez ao dia versus dasatinibe duas vezes ao dia, foram consideradas as evidências de um ECR. Os desfechos avaliados foram: Sobrevida Global; Sobrevida Livre de Progressão, Resposta Hematológica (MeHR definida como desfecho primário) e resposta citogenética. Para qualquer um dos desfechos a qualidade da evidência foi muito baixa, devido ao alto risco de viés do estudo, à baixa precisão dos resultados, devido à baixa amostra avaliada e à alta propensão ao risco de viés de publicação.

Outros dois estudos avaliaram, sem um comparador, o dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia. Estes estudos eram dois estudos de fase dois (tratados como séries de caso prospectivas) e apresentaram baixa qualidade metodológica e baixa precisão (amostra muito pequena). Não foram descritas características suficientes da população; não são apresentados resultados de todos os períodos de seguimento; e não é possível saber se a inclusão foi completa.

A avaliação completa está apresentada nos **Apêndices 5 e 6**.

8. Análise de Impacto Orçamentário

Foi elaborado um modelo estático de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) considerou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e um horizonte temporal de cinco anos, a partir de 2021.

Os custos considerados foram aqueles relacionados à aquisição dos medicamentos. Os valores de aquisição foram retirados da tabela mais recente da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED de 03/08/2020) e, também, do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG via BPS, para compras públicas administrativas federais, no período entre 10/08/2019 e 10/08/2020. Os valores de custo consideraram uma posologia de 140 mg uma vez ao dia, conforme Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas atualizada de LLA Ph+ em adultos e bula do dasatinibe 140mg. Atualmente, o dasatinibe está disponível em 100 mg (caixa[cx] com 30 comprimidos [cp]) e 20 mg (cx. com 60 cp.). Dessa forma, um paciente adulto gastaria uma caixa de 100 mg e outra de 20 mg a cada mês. Os valores de custo mensal e anual estão dispostos no **Quadro 5** abaixo.

Quadro 5: Valores de custo utilizados na análise de impacto orçamentário.

Descrição	Custo	Fonte
Dasatinibe 100mg SIASG unitário	R\$ 69,47	Dados de compra oficiais do BPS/SIASG/DLOG
Dasatinibe 20mg SIAS unitário	R\$ 13,89	Dados de compra oficiais do BPS/SIASG/DLOG
Dasatinibe 100mg SIASG x30 (Mensal)	R\$ 2.084,10	Dados de compra oficiais do BPS/SIASG/DLOG, ajustado para 30 cp.

Dasatinibe 20mg SIASG x60 (Mensal)	R\$ 833,40	Dados de compra oficiais do BPS/SIASG/DLOG, ajustado para 60 cp.
Dasatinibe total SIASG mensal	R\$ 2.917,50	Dados de compra oficiais do BPS/SIASG/DLOG (para as duas apresentações)
Dasatinibe total SIASG anual	R\$ 35.010,00	Dados de compra oficiais do BPS/SIASG/DLOG (para as duas apresentações)
Dasatinibe 100mg 30cp pmvg	R\$ 8.735,24	CMED 08/08/2020
Dasatinibe 20mg 60cp pmvg	R\$ 4.398,69	CMED 08/08/2020
Dasatinibe total pmvg mensal	R\$ 13.133,93	CMED 08/08/2020
Dasatinibe total pmvg anual	R\$ 157.607,16	CMED 08/08/2020

BPS: Banco de Preços em Saúde; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; DLOG: Departamento de Logística em Saúde; dasa: dasatinibe; PMVG: Preço máximo de venda ao governo, com imposto zerado, disponível na planilha consultada em 03/08/2020 da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED); BPS: Banco de Preços em Saúde; cp.: comprimidos.

Foram utilizadas duas perspectivas populacionais distintas: 1) demanda aferida dos diretórios do DATASUS com base nos procedimentos 304060232 e 304060240, relativos à quimioterapia de primeira linha para Leucemia linfóide aguda, especificamente para o CID C910; e 2) demanda populacional de base epidemiológica, com dados obtidos da literatura.

Para a primeira perspectiva utilizou-se uma população estática em todos os anos da AIO. A cada ano era aplicada a taxa de falha primária ao imatinibe; a cada dois anos era aplicada a taxa de resposta em MaHR (seguiam em tratamento aqueles com resposta); e a cada quatro anos se aplicava a taxa de falha secundária (quando se tem resistência ao imatinibe após período de resposta). Nem todas as taxas foram aplicadas anualmente, pois não havia esse valor disponível na literatura e dividir as proporções de resposta e falha poderia levar a inconsistências temporais importantes. Dessa forma, as taxas foram aplicadas como relatadas acima e conforme literatura disponível.

Para a segunda perspectiva, partiu-se da população geral, a partir do estrato de 15-19⁴ anos (Projeções do IBGE para 2021 a 2025), e, além das taxas acima, foram aplicadas a prevalência de LLA e a prevalência de Ph+ dentre os que têm diagnóstico de LLA.

⁴ Menor faixa etária disponível que incluía idade maior ou igual a 18 anos. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>, Acesso em 10/08/2020.

Os parâmetros populacionais utilizados estão descritos no **Quadro 6** a seguir. As duas perspectivas populacionais estão detalhadas nos **Quadros 7 e 8**).

Quadro 6: Parâmetros de proporções utilizados.

Parâmetro	Valor Médio	Valor Mínimo	Valor Máximo	Fonte
Prevalência LLA adultos	0,0011%	0,00099%	0,0012%	Alam et al., 2015 (41)
Prevalência Ph+ adultos	30,00%	27,0%	33,0%	Alam et al., 2015 (41); Ravandi 2009 (42).
Taxa de falha primária imatinibe	5,00%	4,50%	5,50%	Shah 2005 (43)
Taxa falha secundária ao imatinibe em 48 meses	26,00%	23,40%	28,60%	Shah 2005 (43)
Resposta (MaHR) em 2anos	38,00%	34,20%	41,80%	Lilly et al., 2009 (33)

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; Ph+: Cromossomo Philadelphia positivo; MaHR: Resposta hematológica principal.

Quadro 7: População da perspectiva 1 - demanda aferida do DATASUS para pacientes elegíveis a primeira linha com imatinibe.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024	2025
N elegível**	1120*	56	74,48	49	310	31

*Demanda aferida para registros do Cadastro Nacional de Saúde (CNS) diferentes a partir de 2008 na tabela AQ do diretório do DATASUS. **O número elegível flutua de acordo com a aplicação de taxas de resposta e de falha em anos específicos.

Quadro 8: População para a perspectiva 2 - dados de prevalência de LLA Ph+ aplicados à projeção populacional do IBGE.

Estrato etário	2021	2022	2023	2024	2025
15-19	15.529.387	15.318.916	15.136.923	14.965.724	14.762.869
20-24	17.057.794	16.726.717	16.347.561	15.989.803	15.703.800
25-29	17.011.218	17.092.427	17.182.193	17.206.153	17.119.972
30-34	17.135.646	17.044.190	16.951.251	16.886.952	16.867.543
35-39	17.123.723	17.161.844	17.152.616	17.115.112	17.063.584
40-44	15.924.417	16.219.710	16.478.229	16.688.213	16.842.846
45-49	13.930.420	14.269.004	14.644.402	15.017.933	15.363.171
50-54	12.751.592	12.861.867	12.974.530	13.128.538	13.346.782
55-59	11.483.368	11.692.613	11.883.880	12.055.490	12.208.751
60-64	9.672.175	9.957.156	10.233.460	10.493.988	10.734.491
65-69	7.623.733	7.903.288	8.185.834	8.468.411	8.748.627
70-74	5.642.901	5.876.091	6.110.754	6.351.769	6.601.500

75-79	3.774.018	3.959.070	4.161.906	4.370.673	4.578.361
80-84	2.443.191	2.513.706	2.587.330	2.677.251	2.790.280
85-89	1.318.006	1.385.731	1.457.236	1.525.459	1.587.405
90+	856.211	898.723	943.466	991.663	1.043.410
Total	169.277.800	170.881.053	172.431.571	173.933.132	175.363.392
Prevalência de LLA	1862	1880	1897	1913	1929
Prevalência de PH+	559	564	569	574	579
N elegível*	28	39	28	189	29

*O número elegível flutua de acordo com a aplicação de taxas de resposta e de falha em anos específicos.

Para cada uma das perspectivas populacionais foram feitos quatro cenários de avaliação do impacto orçamentário (um caso base e três cenários alternativos): 1) 100% de acesso utilizando dados de custo do SIASG; 2) 100% de acesso utilizando dados de custo do BPS; 3) Taxa de difusão de 30-50% com dados de custo do SIASG; e 4) Taxa de difusão de 30-50% utilizando dados de custo do BPS. Para cada um destes cenários foi realizada análise de sensibilidade determinística, por meio de diagrama de tornado, variando todos os parâmetros utilizados em 10% para mais ou para menos. A seguir estão descritos os resultados de impacto orçamentário para cada perspectiva populacional.

8.1 Perspectiva populacional 1: demanda aferida do DATASUS

Cenários 1 e 2: 100% de acesso variando a fonte dos valores de custo

Para esses cenários houve um incremento de R\$ 18.263.386,41 em cinco anos de horizonte, considerando dados de custo obtidos por consulta ao SIASG via BPS de compras federais do Departamento de Logística em Saúde (DLOG). Utilizando dados de custo para PMVG 0% de ICMS⁵ da tabela da CMED, o incremento orçamentário foi de R\$ 82.217.665,35 (**Tabela 1**). As variáveis que mais influenciaram no modelo foram as taxas de falha primária e secundária (**Figuras 3 e 4**).

Tabela 1: Impacto orçamentário em cinco anos (2021-2025) considerando 100% de acesso e variando a fonte de dados de custo.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Total
-----	------	------	------	------	------	-------

⁵ O medicamento encontra-se no Convênio ICMS 162/94, que autoriza os Estados e o Distrito Federal conceder isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer. Por se tratar de Convênio que vale para o âmbito nacional, a CMED também deve contabilizar sua redução a 0%.

BPS - SIASG	R\$ 1.960.560,00	R\$ 2.607.544,80	R\$ 1.732.154,76	R\$ 10.860.610,35	R\$ 1.102.516,50	R\$ 18.263.386,41
PMVG 0% ICMS - CMED	R\$ 8.826.000,96	R\$ 11.738.581,28	R\$ 7.797.771,85	R\$ 48.892.029,49	R\$ 4.963.281,78	R\$ 82.217.665,35

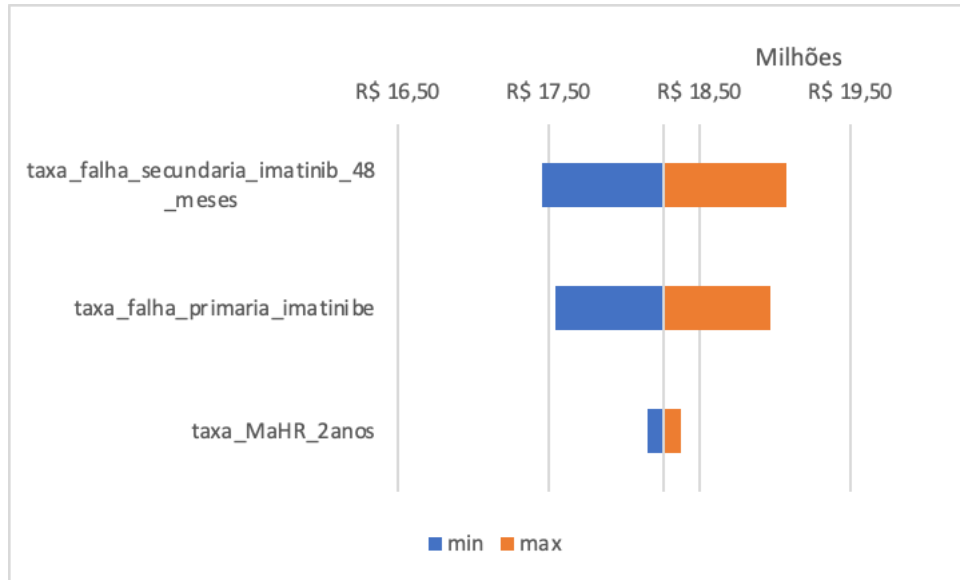


Figura 3: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário 100% com fonte de custo advindas do BPS.

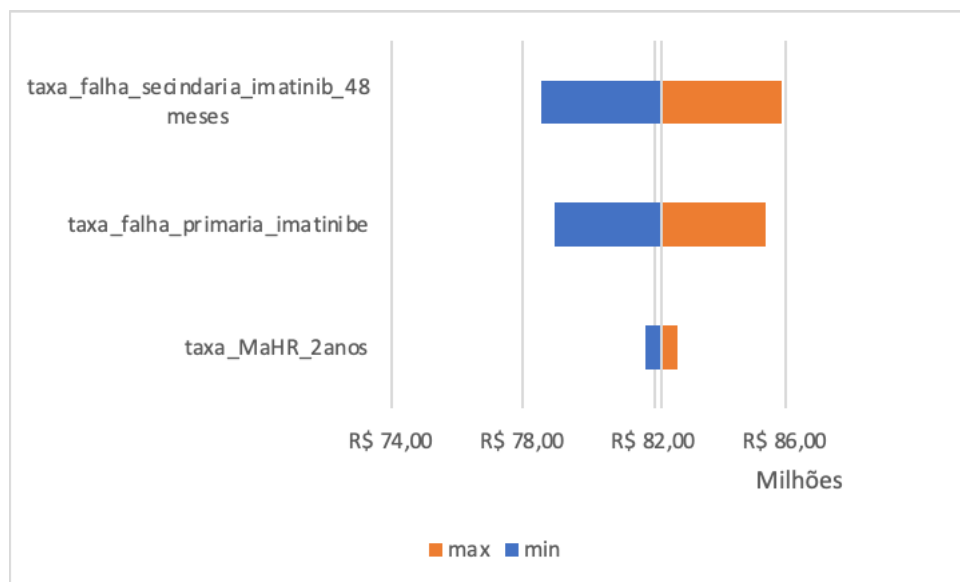


Figura 4: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 100% de acesso e dados de custos advindos da CMED.

Cenários 2 e 3: Taxa de difusão de 30% a 50% em cinco anos, variando a fonte de valores de custeio

Para esses cenários houve um incremento de R\$ 7.632.203,49 em cinco anos de horizonte, considerando dados de custo obtidos por consulta ao SIASG via BPS de compras federais do DLOG. Utilizando dados de custo para PMVG 0% de ICMS da tabela da CMED, o incremento orçamentário foi de R\$ 34.358.466,63 (**Tabela 2**). As variáveis que mais influenciaram no modelo foram as taxas de falha primária e secundária (**Figuras 5 e 6**).

Tabela 2: Impacto orçamentário em cinco anos (2021-2025) considerando 30% a 50% de acesso e variando a fonte de dados de custo.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Total
BPS - SIASG	R\$ 588.168,00	R\$ 912.640,68	R\$ 692.861,90	R\$ 4.887.274,66	R\$ 551.258,25	R\$ 7.632.203,49
PMVG 0% ICMS - CMED	R\$ 2.647.800,29	R\$ 4.108.503,45	R\$ 3.119.108,74	R\$ 22.001.413,27	R\$ 2.481.640,89	R\$ 34.358.466,63

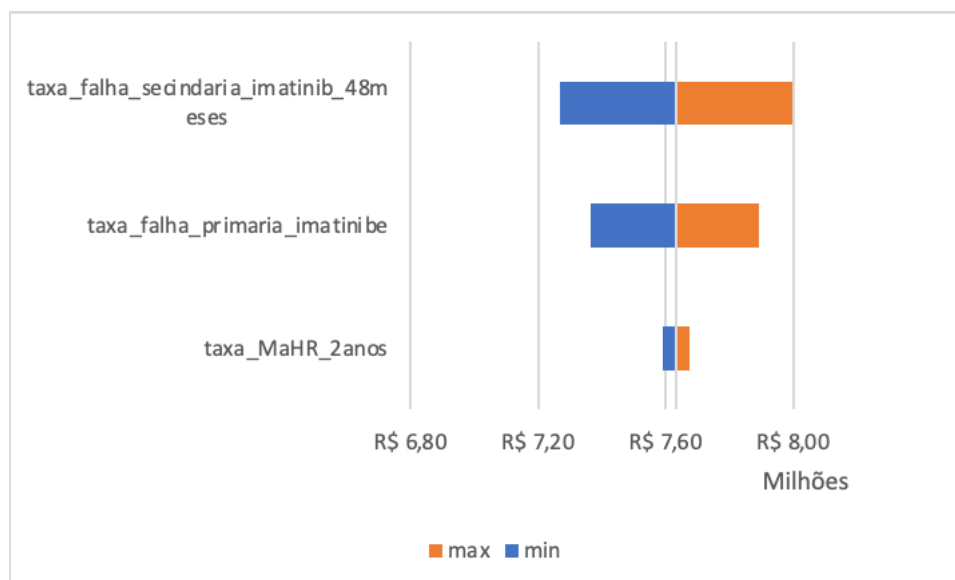


Figura 5: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 30-50% de acesso e dados de custos advindos do BPS.

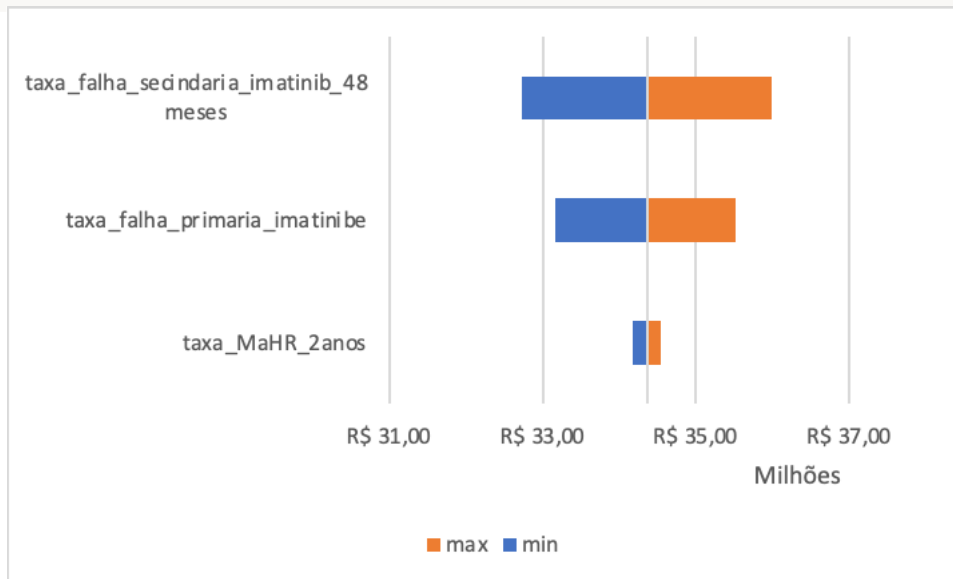


Figura 6: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 30-50% de acesso e dados de custos advindos do CMED.

8.2 Perspectiva populacional 2: Estimativa da população elegível conforme dados da literatura científica e demografia disponíveis

Cenários 1 e 2: 100% de acesso variando a fonte dos valores de custo

Para esses cenários houve um incremento de R\$ 10.953.619,00 em cinco anos de horizonte, considerando dados de custo obtidos por consulta ao SIASG via BPS de compras federais do DLOG. Utilizando dados de custo para PMVG 0% de ICMS da tabela da CMED, o incremento orçamentário foi de R\$ 49.310.733,59 (Tabela 3). As variáveis que mais influenciaram no modelo foram os valores de prevalência para LLA e para presença de cromossomo Philadelphia (Figuras 7 e 8).

Tabela 3: Impacto orçamentário em cinco anos (2021-2025) considerando 100% de acesso e variando a fonte de dados de custo para perspectiva populacional 2.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Total
BPS - SIASG	R\$ 977.858,60	R\$ 1.358.706,30	R\$ 996.076,83	R\$ 6.607.964,32	R\$ 1.013.012,94	R\$ 10.953.619,00
PMVG 0% ICMS - CMED	R\$ 4.402.099,90	R\$ 6.116.590,74	R\$ 4.484.114,28	R\$ 29.747.571,85	R\$ 4.560.356,82	R\$ 49.310.733,59

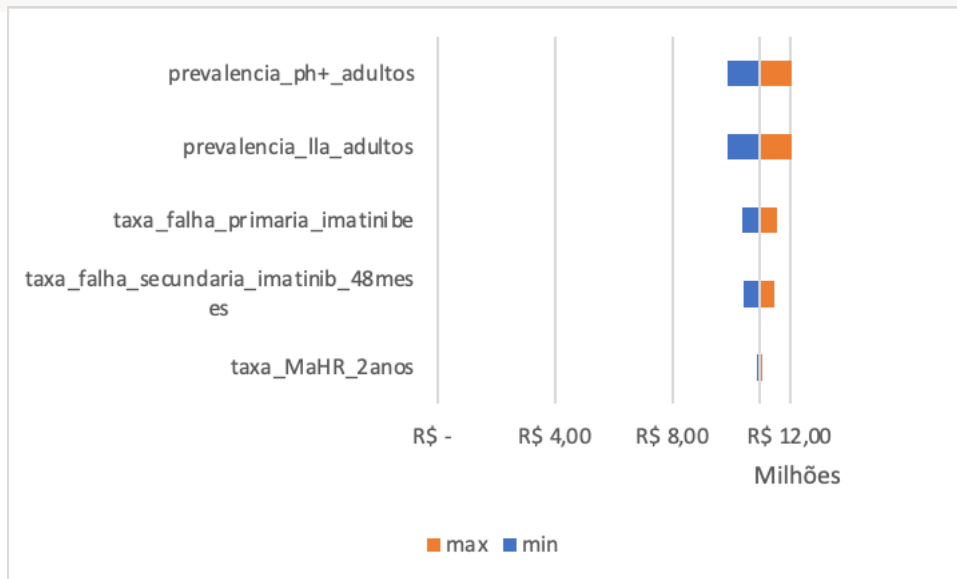


Figura 7: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 100% de acesso e dados de custos advindos do BPS.

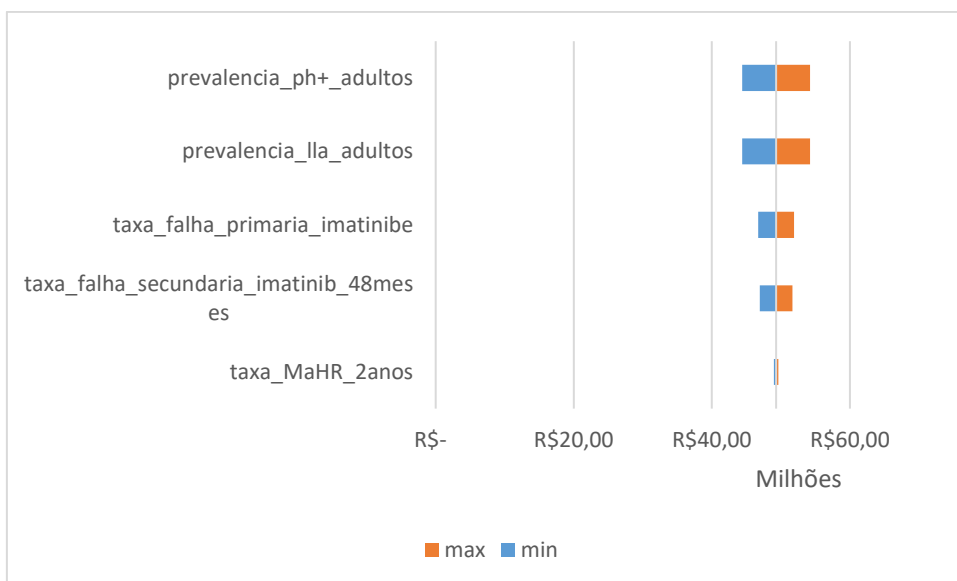


Figura 8: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 100% de acesso e dados de custos advindos da CMED.

Cenários 2 e 3: Taxa de difusão de 30% a 50% em cinco anos, variando a fonte de valores de custeio

Para esses cenários houve um incremento de R\$ 4.647.425,94 em cinco anos de horizonte, considerando dados de custo obtidos por consulta ao SIASG via BPS de compras federais do DLOG. Utilizando dados de custo para PMVG 0% de ICMS da tabela da CMED, o incremento orçamentário foi de R\$ 20.921.668,18 (Tabela 4). As variáveis que mais

influenciaram no modelo foram os valores de prevalência para LLA e para presença de cromossomo Philadelphia (**Figuras 9 e 10**).

Tabela 4: Impacto orçamentário em cinco anos (2021-2025) considerando 30% a 50% de acesso e variando a fonte de dados de custo para perspectiva populacional 2.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Total
BPS - SIASG	R\$ 293.357,58	R\$ 475.547,21	R\$ 398.430,73	R\$ 2.973.583,95	R\$ 506.506,47	R\$ 4.647.425,94
PMVG 0% ICMS - CMED	R\$ 1.320.629,97	R\$ 2.140.806,76	R\$ 1.793.645,71	R\$ 13.386.407,33	R\$ 2.280.178,41	R\$ 20.921.668,18

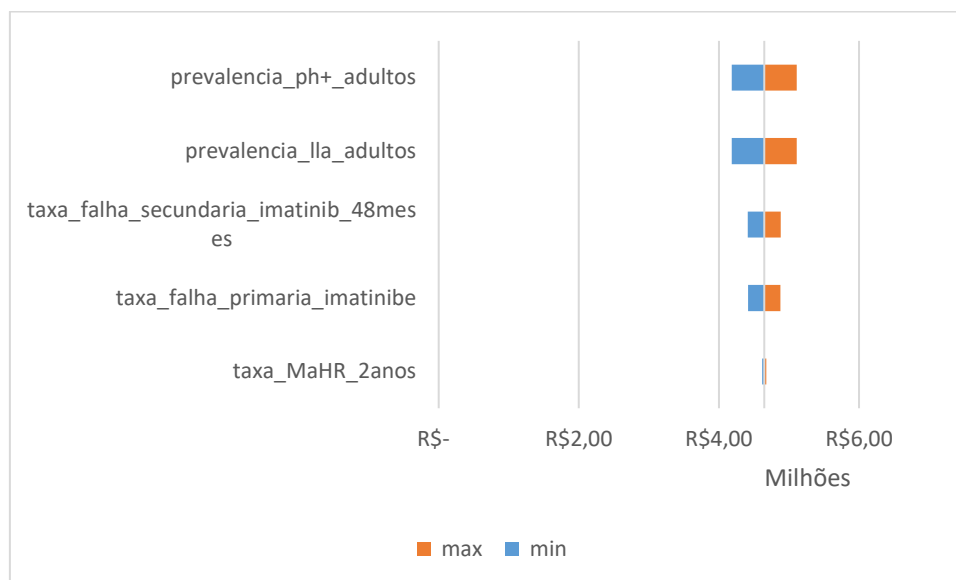


Figura 9: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 30-50% de acesso e dados de custos advindos do BPS.

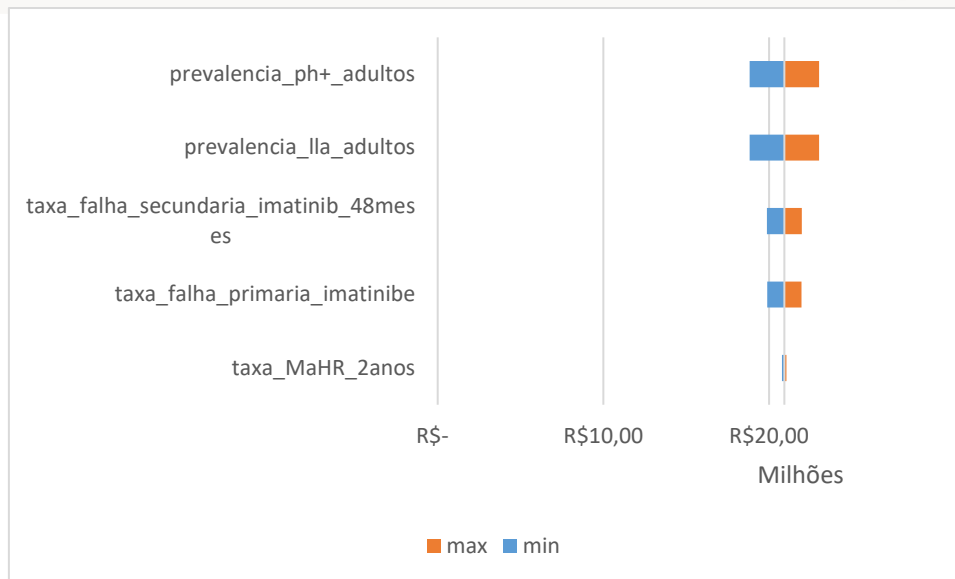


Figura 10: Análise de sensibilidade determinística (tornado) para o cenário com 30-50% de acesso e dados de custos advindos da CMED.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram avaliados os sítios eletrônicos das Agências Internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália.

O NICE avaliou o dasatinibe para Leucemia Mieloide Crônica, mas ainda não apresenta documento específico para LLA Ph+. Existe uma diretriz em desenvolvimento sobre o uso de dasatinibe para LLA Ph+ em adultos e crianças. Esse desenvolvimento iniciou-se em 2018 e não existe uma data de término publicada (44).

O SMC disponibiliza relatório de avaliação da eficácia, segurança e custo-efetividade do dasatinibe para LLA Ph+. Esse relatório apresenta uma recomendação contrária ao uso de dasatinibe em pacientes adultos e pediátricos com LLA Ph+, segundo eles, devido a inconsistências no modelo econômico apresentado pela indústria demandante (45).

Na Austrália, o PBAC recomendou a inclusão de dasatinibe na lista de tecnologias do PBS para o tratamento de pacientes com leucemia linfoblástica aguda, expressando o cromossomo Filadélfia ou a transcrito BCR-ABL, que são resistentes, ou cuja doença teve recidiva a terapia anterior (46).

No site do CADTH não foram encontrados relatórios de avaliação do dasatinibe para LLA Ph+.

10. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O dasatinibe, nas posologias de 140 mg uma vez ao dia ou em 70 mg duas vezes ao dia, proporcionou razoável taxa de respostas hematológica e citogenética (MaHR esteve presente em cerca de 40% dos participantes dos estudos elegíveis e MCyR esteve presente em mais de 50% em dois dos três estudos elegíveis). Todos os três estudos avaliaram MaRH como desfecho primário. Em geral, o tempo até o alcance da MaHR foi em torno de um mês. Apenas um estudo forneceu o tempo de duração da MaHR (desfecho primário). Esse tempo variou entre 4 e 11 meses.

Apenas um estudo avaliou sobrevida global e sobrevida livre de progressão. A sobrevida global variou de 6,5 meses com o dasatinibe 140 mg uma vez ao dia até 9,1 meses com o dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia. Não houve diferença significativa entre as duas posologias. A sobrevida livre de progressão foi em torno de três a quatro meses, a depender da posologia utilizada.

A proporção de ausência de leucemia variou bastante entre os estudos. No estudo de Lilly et al., 2009, considerando a melhor resposta hematológica em 28 dias, 5% dos participantes do braço dasatinibe 140 mg uma vez ao dia, e 7% dos participantes do braço dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia apresentaram nenhuma evidência de leucemia. No estudo de Sakamaki et al., 2009, 4 (31%) participantes apresentaram ausência de leucemia (sendo 3 (33%) resistentes ao imatinibe e 1 (25%) intolerante ao imatinibe) após 12 semanas de seguimento. No estudo de Ottmann et al., 2007, 11% dos pacientes que receberam dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia apresentaram ausência de leucemia após seis meses de seguimento e outros 8% apresentaram o mesmo desfecho aos oito meses de seguimento.

Em contrapartida, eventos adversos hematológicos graves estiveram presentes em grande proporção (anemia, leucopenia, trombocitopenia e neutropenia). Também não foi rara a interrupção ou redução da dose de dasatinibe.

É importante ressaltar que nenhum dos estudos comparou dasatinibe aos melhores cuidados paliativos ou quimioterapia. Ademais, das quatro agências de ATS avaliadas, apenas o PBAC, na Austrália, recomendou a listagem de dasatinibe para pacientes com LLA Ph+.

11. ACEITABILIDADE

O mesilato de imatinibe (para uso em 1ª linha), além do dasatinibe e do nilotinibe, são, hoje, adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por esses, aos usuários do SUS, para o tratamento de LMC (47). O mesilato de imatinibe também é adquirido pelo Ministério da Saúde para LLA Ph+ (48). Dessa forma, a proposta desse relatório é avaliar a eficácia e segurança do dasatinibe como opção de tratamento para pacientes com LLA Ph+, após resistência ou intolerância ao mesilato de imatinibe (proposta de ampliação de uso).

Com base nessa premissa, existem evidências que o fármaco possivelmente tenha uma boa aceitabilidade devido aos seguintes aspectos:

- O paciente adulto com LLA Ph+ atualmente não tem uma opção de tratamento oral de segunda linha disponível;
- O medicamento já se encontra incorporado ao SUS para tratamento de segunda linha de Leucemia Mieloide Crônica. Portanto a estrutura de aquisição e distribuição já se encontra estabelecida;
- Existe a possibilidade de evitar os efeitos da quimioterapia e postergar o transplante de medula óssea (TMO).

Por outro lado, o impacto orçamentário é considerável, tendo por base a população elegível ao tratamento.

12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O medicamento apresenta registro válido na Anvisa e é, atualmente, adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, para o tratamento de segunda linha da LMC. A estrutura para aquisição e distribuição do medicamento já se encontra instalada e pode facilitar o acesso. O medicamento é de uso oral, o que pode proporcionar maior adesão ao tratamento.

13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para pacientes adultos LLA Ph+ resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe.

Utilizou-se o termo “*acute lymphoblastic leukemia*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Acute lymphoblastic leukemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. O dasatinibe não foi considerado nessa análise por ser objeto desse relatório de recomendação.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Anvisa, *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Detectaram-se os seguintes medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão: flumatinibe, inotuzumabe ozogamicin e ponatinibe (Quadro 9).

Quadro 9. Medicamentos potenciais para a LLA-(Ph+) resistente ao imatinibe

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para LLA-(Ph+)
Flumatinibe	Inibidor de tirosina quinase Bcr-Abl	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Inotuzumabe ozogamicina	Modulador de molécula de adesão celular de linfócito B	Intravenosa	Fase 4 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Ponatinibe	Inibidor de tirosina quinase Bcr-Abl	Oral	Fase 3	Anvisa Registrado (2019) EMA Registrado (2013) FDA Registrado (2012)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 23/09/2020**
Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.³ Recrutando

O flumatinibe (HH-GV-678) é um derivado do imatinibe (49) e é administrado por via oral. O medicamento foi registrado em 2019 pela autoridade sanitária chinesa para leucemia mielogênica crônica (50). Está em fase 3 de pesquisa clínica para pacientes com LLA-Ph+. O estudo NCT04375683, que teve início em março de 2020, está recrutando participantes e tem previsão de conclusão para maio de 2022 (51).

O inotuzumabe ozogamicina (Besponsa®) é um anticorpo IgG4 humanizado que se dirige ao CD22 humano. No Brasil, o antineoplásico foi registrado em 2019, mas com indicação para o tratamento de pacientes adultos com LLA de células B precursoras, recidivada ou refratária, positivo para cromossomo Filadélfia (Ph+) somente após falha do tratamento com pelo menos um inibidor de tirosina quinase (52). Para pacientes com LLA-Ph+, o estudo clínico NCT03677596 está testando duas doses do medicamento (a aprovada em bula e uma dose menor) em pacientes refratários ou recidivados com alto risco de eventos adversos hepáticos pós-transplante de células tronco e uso de inotuzumabe. São admitidos indivíduos cujos tratamentos com pelo menos um inibidor de tirosina quinase de segunda ou terceira geração e polioquimioterapia padrão de indução tenham falhado. A conclusão deste estudo é prevista para dezembro de 2024 (53).

O ponatinibe (Iclusig®) foi registrado na Anvisa em 2019 para o tratamento da LLA Ph+ em pacientes que “são resistentes ao dasatinibe; que são intolerantes ao dasatinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I” (54). No Reino Unido, em 28 de junho de 2017,

foi publicada a recomendação do NICE de incorporar o medicamento para pacientes com LLA-Ph+ que se enquadrem nessas quatro situações clínicas (55).

Além desses medicamentos, localizou-se um estudo de extensão (NCT03844048) de fase 3 com o venetoclax (Venclexta®). O ensaio clínico, que está recrutando participantes por convite, tem o objetivo de continuar a fornecer o medicamento a pacientes que tenham participado de estudos clínicos anteriores e continuam se beneficiando do tratamento, além de coletar dados de seu uso em longo prazo, especialmente com relação à ocorrência de efeitos adversos. São admitidos pacientes com diferentes tipos de neoplasias, dentre eles, aqueles com LLA-Ph+ (56). O medicamento possui registro na Anvisa para leucemia linfocítica crônica e para leucemia mieloide aguda (57). Foi apreciada pela Conitec demanda para incorporação no SUS, em março de 2020, para essa última indicação clínica. A demanda foi encerrada antes da deliberação final a pedido do demandante. O venetoclax ainda não possui registro para LLA-Ph+ em nenhuma agência sanitária no mundo.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas mostram que o dasatinibe proporciona boa resposta hematológica e citogenética, podendo apresentar uma mediana de sobrevida global de até 9 meses, em pacientes com LLA Ph+ e resistentes ao mesilato de imatinibe. No entanto, os eventos adversos graves não são raros e os principais são de origem hematológica (leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia). Também não foram raros os eventos de interrupção de tratamento ou de redução de dose (33,37,38).

Os estudos são pequenos, com baixo rigor metodológico (elevado risco de viés) e não são comparativos com a quimioterapia ou outros melhores cuidados paliativos disponíveis. Ademais, a qualidade da evidência foi avaliada como muito baixa para a totalidade dos desfechos.

Levando em conta o número de pacientes elegíveis ao tratamento (313 a 522 pacientes a depender do cenário), após a resistência/intolerância ao mesilato de imatinibe, o incremento orçamentário para a ampliação do uso de dasatinibe pode variar entre R\$ R\$ 4.647.425,94 e R\$ R\$ 82.217.665,35 entre 2021 e 2025.

O mesilato de imatinibe (para uso em 1ª linha), além do dasatinibe e do nilotinibe, são, hoje, adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por esses, aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de LMC (47). O mesilato de imatinibe também é adquirido pelo Ministério da Saúde para o tratamento de primeira linha de LLA Ph+ (48). Dessa forma, entende-se que a nova tecnologia seria facilmente implementável, devido à pré-existência de uma rede de aquisição e distribuição, pensando em um cenário de ampliação

do uso de uma tecnologia já incorporada. Ademais, trata-se de uma medicação oral, que pode evitar os efeitos indesejáveis da quimioterapia e postergar o TMO.

Os pacientes com LLA Ph+, atualmente, não têm à disposição uma opção de farmacoterapia oral para segunda linha, após resistência/intolerância ao mesilato de imatinibe. No entanto, é preciso levar em consideração que os estudos apresentam baixa qualidade de evidência, elevada taxa de eventos adversos graves e que, das quatro agências de ATS avaliadas (CADTH, SMC, NICE e PBAC), apenas a última, da Austrália, apresenta recomendação favorável à listagem de dasatinibe no sistema de saúde local.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 91ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à ampliação de uso no SUS do dasatinibe para adultos com leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo resistentes/intolerantes ao mesilato de imatinibe.

Para a recomendação o plenário considerou os seguintes aspectos: I) os estudos incluídos no relatório são todos de baixa qualidade e não apresentam um comparador, pois são estudos de doses do dasatinibe; II) a maioria das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde não recomendaram a incorporação do medicamento.

16. REFERÊNCIAS

1. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Feb;29(5):532–43.
2. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Emerging therapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010 Mar;15(1):1–11.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May;127(20):2375–90.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May;127(20):2391–405.
5. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 Aug 1;130(4):489–500. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05611.x>
6. Moorman A V, Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007 Apr;109(8):3189–97.
7. Larson RA, Dodge RK, Bloomfield CD, Schiffer CA. Treatment of Biologically Determined Subsets of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Cancer and Leukemia Group B Studies BT - Acute Leukemias VI. In: Büchner T, Schellong G, Ritter J, Creutzig U, Hiddemann W, Wörmann B, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1997. p. 677–87.
8. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, Forman SJ, Ries CA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood*. 1991 Dec;78(11):2814–22.
9. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995 Apr;85(8):2025–37.
10. Gaynor J, Chapman D, Little C, McKenzie S, Miller W, Andreeff M, et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: the Memorial Hospital experience since 1969. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1988 Jun;6(6):1014–30.
11. Dombret H, Gabert J, Boiron J-M, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002 Oct;100(7):2357–66.
12. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JWG, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002 Mar;99(5):1536–43.
13. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, Cortes J, Giles F, Pierce S, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2000 Jan;36(3–4):263–73.
14. Preti HA, O'Brien S, Giralto S, Beran M, Pierce S, Kantarjian HM. Philadelphia-chromosome-positive adult acute lymphocytic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis in 41 patients. *Am J Med*. 1994 Jul;97(1):60–5.
15. Jacob R, Turley F, Redden DT, Saddekni S, Aal AKA, Keene K, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm. *HPB (Oxford)*. 2015 Feb;17(2):140–9.
16. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jan;24(3):460–6.
17. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, Gambacorti Passerini C, Hayette S, Cayuela J-M, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016 Aug;128(6):774–82.
18. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* [Internet]. 2004 Jun

- 15;103(12):4396–407. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2958>
19. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2006 Sep;108(5):1469–77.
 20. Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP, Amylon MD, Chao NJ, Fahey JL, et al. Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991 Sep;9(9):1570–4.
 21. Barrett AJ, Horowitz MM, Ash RC, Atkinson K, Gale RP, Goldman JM, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood [Internet]*. 1992 Jun 1;79(11):3067–70. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V79.11.3067.3067>
 22. Chao NJ, Blume KG, Forman SJ, Snyder DS. Long-term follow-up of allogeneic bone marrow recipients for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Vol. 85, *Blood*. United States; 1995. p. 3353–4.
 23. Miyamura K, Tanimoto M, Morishima Y, Horibe K, Yamamoto K, Akatsuka M, et al. Detection of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia by polymerase chain reaction: possible eradication of minimal residual disease by marrow transplantation. *Blood [Internet]*. 1992 Mar 1;79(5):1366–70. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V79.5.1366.1366>
 24. Stockshlader M, Hegewisch-Becker S, Krüger W, Dieck A, Hoffknecht M, Berger C, et al. Bone Marrow Transplantation for Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia BT - Acute Leukemias VI. In: Büchner T, Schellong G, Ritter J, Creutzig U, Hiddemann W, Wörmann B, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1997. p. 704–10.
 25. Dunlop LC, Powles R, Singhal S, Treleaven JG, Swansbury GJ, Meller S, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1996 Mar;17(3):365–9.
 26. Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, Parker PM, Stein AS, Margolin K, et al. Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia [Internet]*. 1999;13(12):2053–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401589>
 27. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006 Jul;108(1):28–37.
 28. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of Resistance to Imatinib and Second-Generation Tyrosine Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Dec;15(24):7519–27.
 29. Marin D, Kaeda J, Szydlo R, Saunders S, Fleming A, Howard J, et al. Monitoring patients in complete cytogenetic remission after treatment of CML in chronic phase with imatinib: patterns of residual leukaemia and prognostic factors for cytogenetic relapse. *Leukemia*. 2005 Apr;19(4):507–12.
 30. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Oct;349(15):1423–32.
 31. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Sprycel - dasatinibe 10 e 200 mg. Responsável Técnico: Dra. Elizabeth M. Oliveira. CRF-SP n° 12.529. Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 4601 Highway 62 East Mount Vernon – Indiana – EUA. Importado por: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Ru. 2019.
 32. Brave M, Goodman V, Kaminskis E, Farrell A, Timmer W, Pope S, et al. Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008 Jan;14(2):352–9.
 33. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, Larson RA, Reiffers JJ, Ehninger G, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):164–70.
 34. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006 Jun;354(24):2531–41.
 35. Rada G, Pérez D, Capurro D. Epistemonikos: a free, relational, collaborative, multilingual database of health evidence. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:486–90.

36. Brattås MK, Reikvam H, Tvedt THA, Bruserud Ø. Dasatinib as an investigational drug for the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 May;28(5):411–20.
37. Sakamaki H, Ishizawa K-I, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, et al. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2009 Apr;89(3):332–41.
38. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007 Oct;110(7):2309–15.
39. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug;366:l4898.
40. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth* [Internet]. 9000;Online Fir. Available from: https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/9000/Methodological_quality_of_case_series_studies__an.99940.aspx
41. Alam A, al Qawasmeh K, Kanbar J, Syed MH, Lal A, Hussain S, et al. Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL), Tawam Experience. *Blood* [Internet]. 2015 Dec 3;126(23):4867. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.4867.4867>
42. Ravandi F, Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Oct;23(5):1043–63, vi.
43. Shah NP. Loss of response to imatinib: mechanisms and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2005;183–7.
44. National Institute for Health and Care Excellence. Dasatinib for treating Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in children and adults ID1297 In development [GID-TA10311] [Internet]. NICE - National Institute for Health and Care Excellence Site. 2020 [cited 2020 Aug 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10311>
45. National Institute for Health and Care Excellence. dasatinib 20mg, 50mg, 70mg (Sprycel®) is not recommended for use within NHS Scotland for the treatment of adults with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukaemia with resistance or intolerance to prior therapy [Internet]. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. 2007 [cited 2020 Aug 12]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1536/dasatinib_sprycel_all_final_april_2007_for_website.pdf
46. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Dasatinib, tablets, 20 mg, 50 mg and 70 mg, Sprycel® [Internet]. PBAC. 2007 [cited 2020 Aug 12]. Available from: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/Dasatinib_Sprycel_PSD_7.8_BMS_FINAL.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvyly/
47. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA N° 1.219, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. [Internet]. Ministério da Saúde. 2013 [cited 2020 Aug 13]. Available from: http://conitec.gov.br/images/FichasTécnicas/PCDT_LeucemiaMieloideCrônicaAdulto_Retificada.pdf
48. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA N° 312, DE 27 DE MARÇO DE 2013. Aprova o o protocolo de tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo de adulto com mesilato de imatinibe [Internet]. Ministério da Saúde. 2013 [cited 2020 Aug 13]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tratamento_LeucemiaLinfoblasticaAguda-Adulto.pdf
49. Yang M, Xi Q, Jia W, Wang X. Structure-based analysis and biological characterization of imatinib derivatives reveal insights towards the inhibition of wild-type BCR-ABL and its mutants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 15 de dezembro de 2019;29(24):126758.
50. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
51. Study of Efficacy and Safety of Flumatib Combined With Chemotherapy in Ph Positive ALL - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 24 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04375683>
52. Wyeth Industria Farmacêutica Ltda. Bespona - inotuzumabe ozogamicina 1 mg. Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167. Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC Pearl River – EUA. Importado por: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5, SP.

53. Pfizer. Open-label, randomized study of two inotuzumab ozogamicin dose levels in adult patients with relapsed or refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia eligible for hematopoietic stem cell transplantation and who have risk factor(s) for veno-occlusive disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 set [citado 22 de setembro de 2020]. Report No.: NCT03677596. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03677596>
54. Pint Pharma. Iclusig - ponatinibe (cloridrato de ponatinibe) 15 mg e 45 mg. Farmacêutica responsável: Cintia Sakaguti. CRF – SP nº 31875. Fabricado por: Patheon inc. Mississauga, Canadá. Importado por: Pint Pharma Produtos Medico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda. Rua Trindade, 125, Bloco 03, Jardim Margarida.
55. 1 Recommendations | Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 24 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451/chapter/1-Recommendations>
56. AbbVie. An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 maio [citado 22 de setembro de 2020]. Report No.: NCT03844048. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03844048>
57. ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. Venclexta - venetoclax 10 mg, 50 mg e 100 mg. Farm. Resp.: Joyce M. C Camargo. CRF-SP nº 17.077. Fabricado por: AbbVie Ireland NL B.V. Sligo – Irlanda. Importado por: AbbVie Farmacêutica Ltda. Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP.

APÊNDICE 1 – Caracterização dos Estudos Incluídos

Autor/ano	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Lilly et al., 2009	ECR fase 3	84 Indivíduos adultos com LLA Ph+ resistentes ao imatinibe	Dasatinibe 140 mg 1x ao dia	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia	Alto (Apesar de os autores relatarem que não houve desequilíbrios importantes na linha de base, existem diferenças numéricas de elevada magnitude em características capazes de influenciar o desfecho. Em momento algum são exibidos os valores de testes estatísticos para a linha de base; o estudo cita que não houve diferenças em alteração de doses entre os grupos. Os autores citam que o co-tratamento com hidroxiureia era permitido em situações específicas. No entanto não relatam se houve diferença do uso entre os grupos; o estudo contou com a assistência de <i>medical writing</i> da empresa fabricante do medicamento em teste. Não foi discutida opção para sigilo da avaliação dos dados; houve exclusão de alguns pacientes com quadro crítico para a avaliação do desfecho primário, como análise de subgrupo).
Sakamaki et al., 2009	Estudo de fase 2 (série de casos)	O estudo compreendeu população com Leucemia Mieloide crônica e LLA Ph+. Especificamente para LLA Ph+, foram 13 pacientes, todos com resistência ao imatinibe como terapia prévia.	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia (dose mediana de 99,05 [Variação 44,7 - 141,8] mg/dia)	NA	Alto (Série de casos: não é possível saber se a inclusão é consecutiva; não foram descritas características suficientes da população; não são apresentados resultados de todos os períodos de seguimento; não é possível saber se a inclusão é completa).
Ottmann et al., 2007	Estudo de fase dois (série de casos)	Indivíduos adultos com LLA Ph+ resistentes ou intolerantes ao imatinibe	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia.	NA	Alto (Série de casos: não é possível saber se a inclusão é consecutiva; não é possível saber se a inclusão foi completa)

APÊNDICE 2 – Características dos participantes incluídos nos estudos elegíveis

Autor/ano	Grupo	N	Idade, anos mediana (variação)	Sexo masculino, N (%)	Tempo total de seguimento
Lilly et al., 2009	Dasatinibe 140 mg 1 x ao dia	40	51,8 (17–73)	18 (45)	2 anos
	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia	44	51,0 (15–80)	22 (50)	
Sakamaki et al., 2009	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia	13	64 (29-70)	NR	12 semanas
Ottmann et al., 2007	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia	36	46 (15-85)	23 (64)	Mínimo de 8 meses. Mediana de duração da terapia para população geral foi de 3,2 (var. 0,2-11) meses. Para aqueles que terminaram o estudo foi de 8,3 (var. 6,3-11,0) meses.

APÊNDICE 3 – Sumarização dos Resultados de Eficácia dos estudos incluídos

Autor/ano	Grupo	Resposta hematológica, n (%) - IC95%	Resposta citogenética, n (%)	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida Global
Lilly et al., 2009	Dasatinibe 140 mg 1 x ao dia vs. Dasatinibe 70 mg 2x ao dia	<p>MaHR* Dasa 140 mg: 15 (38) [23-54] Dasa 70 mg: 14 (32) [19-48], p=0,650</p> <p>Alcance MaHR (mediana meses) Dasa 140 mg: 1,2 (IC95% 0,9; 1,8) Dasa 70 mg: 1,0 (IC95% 1,0; 2,8)</p> <p>Duração MaHR (mediana meses) Dasa 140 mg: 4,6; IC=NR Dasa 70 mg: 11,5; IC=NR</p> <p>OHR Dasa 140 mg: 19 (48) [32-64] Dasa 70 mg: 18 (41) [26-57], p=NR</p> <p>CHR Dasa 140 mg: 13 (33); IC=NR Dasa 70 mg: 11 (25); IC=NR, p=NR</p>	<p>MCyR Dasa 140 mg: 28 (70) [54-83] Dasa 70 mg: 23 (52) [37-68], p=NR</p> <p>Alcance MCyR (mediana meses) Dasa 140 mg: 1,0 (IC95% 1,0; 1,3) Dasa 70 mg: 1,0 (IC95% 1,0; 1,2)</p> <p>Duração MCyR (mediana meses) Dasa 140 mg: 4,1; IC=NR Dasa 70 mg: 4,4; IC=NR</p> <p>CCyR Dasa 140 mg: 20 (50); IC=NR Dasa 70 mg: 17 (39); IC=NR</p> <p>Duração CCyR (mediana meses) Dasa 140 mg: 4,3 (IC95% 3,7-6,9) Dasa 70 mg: 5,5 (IC95% 3,3-13,4)</p> <p>PCyR Dasa 140 mg: 8 (20); IC=NR Dasa 70 mg: 6 (14) CI=NR</p>	<p>SLP, mediana (IC 95%) - meses: Dasa 140 mg: 4,0 (2,9-5,6) Dasa 70 mg: 3,0 (2,0-4,2) HR: 0,92 (IC95% 0,58-1,47)</p>	<p>SG, mediana (IC 95%) - meses: Dasa 140 mg: 6,5 (4,6-9,8) Dasa 70 mg: 9,1 (4,8-13,2) HR: 1,26 (IC95% 0,78-2,04)</p>
Sakamaki et al., 2009	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia	<p>MaHR 5 (38%) - (3 (33%) resistente ao imatinibe e 2 (50%) intolerante ao imatinibe)</p> <p>Tempo até a MaHR 57 dias</p> <p>CHR 1 (8%)</p>	<p>MCyR 7 (54%) - 3 (33%) resistentes ao imatinibe e 4 (100%) intolerantes ao imatinibe.</p> <p>CCyR 6 (46%) - 2 (22%) resistentes ao imatinibe e 4 (100%) intolerantes ao imatinibe.</p>	NR	NR

Autor/ano	Grupo	Resposta hematológica, n (%) - IC95%	Resposta citogenética, n (%)	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida Global
Ottmann et al., 2007	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia	OHR 6 meses: 17 (47%) 8 meses: 18 (50%) MaHR 6 meses: 15 (42%) 8 meses: 15 (42%) Tempo até MaHR (mediana): 1,8 meses - duração variou de 1,9 a 8,7 meses	CCyR 6 meses: 21 (58%) 8 meses: 21 (58%)	mediana: 3,3 meses.	NR
*Resposta hematológica com duração de pelo menos 28 dias. MaHR: Resposta hematológica principal; OHR: Resposta Hematológica Global; CHR: resposta hematológica completa; MCyR: Resposta citogenética principal; CCyR: Resposta citogenética completa; PCyR: Resposta citogenética parcial; NR: Não relatado; IC: Intervalo de confiança.					

APÊNDICE 4 – Sumarização dos resultados de Segurança

Evento adverso graus 3 ou 4	Lilly et al., 2009		Sakamaki et al., 2009	Ottmann et al, 2007
	Dasatinibe 140 mg 1 x ao dia	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia	Dasatinibe 70 mg 2x ao dia
Redução de dose, N (%)	4 (10)	10 (23)	5 (38,5)	NR
Interrupção, N (%)	13 (33)	15 (34)	6 (46)	2 (6)
Anemia, N (%)	14 (35)	16 (36)	4 (31)	17 (47)
Leucopenia, N (%)	21 (53)	30 (70)	10 (77)	23 (64)
Neutropenia, N (%)	26 (67)	31 (72)	10 (77)	25 (72)
Trombocitopenia, N (%)	28 (72)	26 (60)	8 (62)	28 (78)
Efusão pleural, N (%)	1 (3)	6 (14)	NR	NR
Diarreia, N (%)	2 (5)	2 (5)	NR	NR
Infecção, N (%)	3 (8)	2 (5)	NR	NR
Neutropenia febril, N (%)	5 (13)	3 (7)	NR	NR

APENDICE 5 – Qualidade da Evidência para a comparação entre dasatinibe 140 mg 1x ao dia versus dasatinibe 70 mg 2x ao dia

Pergunta: Dasatinibe 140 mg 1 x dia comparado a Dasatinibe 70 mg 2 x dia para Leucemia Linfoblástica Aguda Ph+

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida Global									
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	viés de publicação altamente suspeito ^c	SG, mediana (IC 95%) - meses: Dasa 140 mg: 6,5 (4,6-9,8) Dasa 70 mg: 9,1 (4,8-13,2) HR: 1,26 (IC95% 0,78-2,04)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão									
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	viés de publicação altamente suspeito ^c	SLP, mediana (IC 95%) - meses: Dasa 140 mg: 4,0 (2,9-5,6) Dasa 70 mg: 3,0 (2,0-4,2) HR: 0,92 (IC95% 0,58-1,47)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Resposta Hematológica									
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	viés de publicação altamente suspeito ^c	MaHR: Dasa 140 mg: 15 (38) [23-54] Dasa 70 mg: 14 (32) [19-48], p=0,650 Alcance MaHR: (mediana, meses) Dasa 140 mg: 1,2 (IC95% 0,9; 1,8) Dasa 70 mg: 1,0 (IC95% 1,0; 2,8); Duração MaHR (mediana, meses): Dasa 140 mg: 4,6 IC=NR Dasa 70 mg: 11,5 IC=NR OHR: Dasa 140 mg: 19 (48) [32-64] Dasa 70 mg: 18 (41) [26-57], p=NR CHR: Dasa 140 mg: 13 (33) IC=NR Dasa 70 mg: 11 (25) IC=NR, p=NR	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Resposta citogenética

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	viés de publicação altamente suspeito ^c	MCyR: Dasa 140 mg: 28 (70) [54-83] Dasa 70 mg: 23 (52) [37-68], p=NR Alcance MCyR (mediana, meses): Dasa 140 mg: 1,0 (IC95% 1,0; 13) Dasa 70 mg: 1,0 (IC95% 1,0; 1,2); Duração MCyR (mediana, meses): Dasa 140 mg: 4,1 IC=NR Dasa 70 mg: 4,4 IC=NR CCyR: Dasa 140 mg: 20 (50) CI=NR Dasa 70 mg: 17 (39) CI=NR Duração CCyR (mediana, meses): Dasa 140 mg: 4,3 (IC95% 3,7-6,9) Dasa 70 mg: 5,5 (IC95% 3,3-13,4); PCyR: Dasa 140 mg: 8 (20) CI=NR Dasa 70 mg: 6 (14) CI=NR	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Justificativas:

a. Apesar de os autores relatarem que não houve desequilíbrios importantes na linha de base, existem diferenças numéricas de elevada magnitude em características capazes de influenciar o desfecho. Em momento algum são exibidos os valores de testes estatísticos para a linha de base ou sequer estes são discutidos. O estudo cita que não houve diferenças em alteração de doses entre os grupos. Os autores citam que o co-tratamento com hidroxiureia era permitido em situações específicas, no entanto, não relatam se houve diferença do uso deste medicamento entre os grupos. O estudo contou com a assistência de *medical writing* da empresa fabricante do medicamento em teste e não relata claramente como essa atitude pode ter influenciado os desfechos. Não foi discutida opção para sigilo da avaliação dos dados. Houve exclusão de alguns pacientes com quadro crítico para a avaliação do desfecho primário, como análise de subgrupo.

b. Amostra pequena

c. O estudo contou com a assistência de escrita da empresa fabricante do medicamento e não explicitou qual o papel da empresa nesse processo e se o relato dos resultados poderia ser alterados

APÊNDICE 6 – Qualidade da Evidência para os estudos de braço único que avaliaram dasatinibe 70 mg 2 x ao dia.

Pergunta: Dasatinibe 70 mg 2 x dia para Leucemia linfoblástica aguda Ph+

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Resposta Hematológica									
2	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Sakamaki et al., 2009: MaHR 5 (38%) - (3(33%) resistente ao imatinibe e 2 (50%) intolerante ao imatinibe); Tempo até a MaHR 57 dias CHR 1 (8%) Ottmann et al., 2007: OHR 6 meses: 17 (47%) 8 meses: 18 (50%) MaHR 6 meses: 15 (42%) 8 meses: 15 (42%); Tempo até MaHR (mediana): 1,8 meses - duração variou de 1,9 a 8,7 meses	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Resposta citogenética									
2	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Sakamaki et al., 2009: MCyR 7 (54%) - 3 (33%) resistentes ao imatinibe e 4 (100%) intolerantes ao imatinibe; CCyR 6 (46%) - 2 (22%) resistentes ao imatinibe e 4 (100%) intolerantes ao imatinibe. Ottmann et al., 2007: CCyR 6 meses: 21 (58%) 8 meses: 21 (58%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Justificativas:

a. Não é possível saber se a inclusão é consecutiva; não foram descritas características suficientes da população; não são apresentados resultados de todos os períodos de seguimento; Não é possível saber se a inclusão é completa.

b. Amostra muito pequena

