

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Dasatinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5007000		60 comprimidos revestidos por película, doseados a 20 mg	
5007018	Sprycel	60 comprimidos revestidos por película, doseados a 50 mg	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG GBR
5007026		60 comprimidos revestidos por película, doseados a 70 mg	
5160254		30 comprimidos revestidos por película, doseados a 100 mg	

Data de indeferimento da autorização de utilização: 22/03/2012

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Citotóxicos - Inibidores das tirosinacinas

Código ATC: L01XE06 DASATINIB

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Sprycel está indicado para o tratamento de doentes adultos com:

- leucemia mielogénica crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) em fase crónica recentemente diagnosticada;
- LMC em fase crónica, acelerada ou blástica, com resistência ou intolerância à terapêutica prévia, incluindo o mesilato de imatinib.

- leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ e LMC em crise blástica linfóide com resistência ou intolerância à terapêutica prévia.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: Sprycel está indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia mielogénica crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) em fase crónica recentemente diagnosticada.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: Todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Dasatinib não demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação a imatinib na terapêutica *de novo* da LMC, apenas equivalência terapêutica. No entanto, a terapêutica com dasatinib apresenta um custo

de tratamento superior ao da terapêutica com imatinib, pelo que não ficou demonstrada vantagem económica.

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 9 do art. 4.º do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente, às Comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O dasatinib inibe a atividade da cinase BCR-ABL e cinases da família SRC juntamente com um número de outras cinases oncogénicas selecionadas, incluindo c-KIT, cinases do receptor da efrina (EPH) e receptor PDGFβ. O dasatinib é um inibidor potente subnanomolar da cinase BCR-ABL com actividade na concentração de 0,6-0,8 nM. Liga-se tanto à conformação inativa como ativa da enzima BCR-ABL.</p> <p>In vitro, o dasatinib é activo nas linhagens celulares leucémicas representando as variantes da doença sensíveis e resistentes ao imatinib. Estes estudos não clínicos mostram que o dasatinib pode superar a resistência ao imatinib resultante da sobre-expressão da BCR-ABL, mutações no domínio da cinase BCR-ABL, ativação de vias de sinalização alternativas envolvendo a família de cinases SRC (LYN, HCK), e sobre-expressão do gene de resistência a vários fármacos. Adicionalmente, o dasatinib inibe a família de cinases SRC em concentrações subnanomolares.</p> <p>In vivo, em experiências separadas usando modelos murinos de LMC, o dasatinib preveniu a progressão de LMC crónica para a fase blástica e prolongou a sobrevivência dos ratinhos com crescimento de linhagens celulares derivadas de doentes com LMC, em vários locais, incluindo o sistema nervoso central.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador seleccionado	<p>Imatinib (dosagem de 400 mg em forma farmacêutica sólida oral, em embalagens com dimensão para 1 mês de tratamento)</p> <p>É o único medicamento biológico com a mesma indicação clínica (tratamento em primeira linha da fase crónica) e autorizado para utilização hospitalar. Deverá considerar-se 400 mg/dia de imatinib, pois vários estudos verificaram que 800 mg</p>

	<p>de imatinib não foram significativamente superiores a 400 mg de imatinib.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>O ensaio clínico comparativo entre o imatinib e o dasatinib, DASISION – aberto, ainda não concluído, - o <i>endpoint</i> primário foi a taxa de resposta citogenética completa confirmada aos 12 meses, sendo referido que esta resposta se correlaciona com a sobrevida sem progressão da doença e sobrevida global.</p> <p>De acordo com Kantarjian <i>et al.</i> (2010), a progressão para a fase acelerada ou blástica da LMC ocorreu em 5 dos 259 doentes (1,9%) tratados com dasatinib e em 9 dos 260 doentes (3,5%) tratados com imatinib; aos 12 meses, as taxas estimadas de sobrevivência livre de progressão era similar entre os doentes tratados com dasatinib e os doentes tratados com imatinib (96% e 97%, respetivamente) e nenhum dos doentes que alcançaram uma resposta molecular major (MMR) progrediram para a fase acelerada ou blástica durante o <i>follow-up</i> atual. Aos 12 meses, a taxa estimada de sobrevivência global foi de 97% nos doentes tratados com dasatinib e de 99% nos doentes tratados com imatinib; ou seja, para os marcadores clínicos finais não houve diferenças aos 12 meses, apesar de, nos <i>endpoints</i> primário e secundário (resposta citogenética completa (CCyR) e % para o dasatinib taxa de resposta molecular), o dasatinib ter sido superior ao imatinib.</p> <p>As taxas de resposta, de acordo com o NICE (2012), são:</p> <ul style="list-style-type: none">- Imatinib: CCyR variou entre 18.4 e 36.4% e a resposta citogenética major variou entre 32.7 e 63.5%. No ensaio clínico comparativo, 74% (49-100%; IC 95%) dos participantes mantiveram uma resposta citogenética major aos 18 meses..- Dasatinib: 37.4% dos doentes tiveram CCyR (34,2-40,5%; IC 95%), 50,9% tiveram uma resposta citogenética major (47,6-54,1%; IC 95%) e 89,2% tiveram uma resposta hematológica completa (87,2-91,3%; IC 95%). No ensaio clínico comparativo, 28,7% dos doentes que receberam dasatinib tiveram uma resposta citogenética major; dos 37,4% dos doentes que tiveram uma resposta citogenética completa e foram avaliados quanto à resposta molecular, 63,4% tiveram uma resposta molecular major. <p>Ou seja, as diferenças na eficácia não serão muito relevantes, embora sejam tendencialmente superiores para o dasatinib.</p> <p>Também parece existir vantagem em iniciar a terapêutica com dasatinib em primeira opção após o diagnóstico recente da leucemia. A experiência da utilização de imatinib é bastante superior, e os dados indicam que os doentes resistentes ao imatinib continuam a responder ao dasatinib (21 de 22 das formas mutantes do BCR-ABL resistentes ao imatinib são sensíveis ao dasatinib). Cerca de 50% dos doentes que são resistentes ao imatinib respondem ao dasatinib (Talpoz <i>et al.</i></p>

(2006); ESMO guidelines). Se os doentes resistentes ao imatinib tivessem depois uma resposta muito baixa ao dasatinib, haveria a necessidade do uso do dasatinib em primeira opção após o diagnóstico recente da leucemia, o que não é o caso.

Quanto à segurança, houve mais trombocitopenia e derrame pleural com o dasatinib (este último exigiu intervenção médica) e mais retenção de líquidos e náuseas com o imatinib, o que significa que as reacções adversas serão mais graves com o dasatinib. Parece existir uma taxa de mortalidade superior no grupo do dasatinib vs. o grupo do imatinib.

Haverá uma vantagem marginal do dasatinib em relação ao imatinib nesta indicação clínica: tem vantagem em relação ao imatinib em relação à resposta citogenética completa confirmada (RCyCc), o tempo necessário para surgir e a duração de manutenção da resposta, mas a sobrevida livre de progressão e sobrevida global parece, por enquanto, igual. O perfil de segurança parece ligeiramente pior do que o imatinib. Em conclusão, os doentes na fase crónica são tratados com imatinib e quando houver resistência à dose padrão de imatinib (400 mg por dia) o tratamento será dasatinib ou nilotinib (excepto na fase blástica onde apenas o dasatinib é alternativa). Estes dois fármacos já estão autorizados para utilização hospitalar nesta indicação clínica. Para a terapêutica *de novo*, não haverá valor terapêutico acrescentado de dasatinib, apenas equivalência terapêutica.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	100 mg/dia de dasatinib vs. 400 mg/dia de imatinib
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	A terapêutica com dasatinib apresenta um custo diário superior ao da terapêutica com imatinib, pelo que não ficou demonstrada vantagem económica.

4. OBSERVAÇÕES

Dasatinib está autorizado para utilização hospitalar desde 08/11/2007, nas dosagens de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg e 140 mg nas indicações “tratamento da Leucemia Mielóide Crónica (LMC) em fase crónica, acelerada ou blástica, com resistência ou intolerância à terapêutica prévia, incluindo o mesilato de imatinib” e “tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ e LMC em crise blástica linfóide com resistência ou intolerância à terapêutica prévia”, na posologia de 100 mg/dia. A actual avaliação das dosagens de 20 mg, 50 mg, 70 mg e 100 mg no “tratamento de doentes adultos com Leucemia Mielogénica Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica recentemente diagnosticada” não vem alterar aquela autorização.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM de Sprycel
2. EPAR de Sprycel de 22/12/2010
3. Kantarjian, H.M. et al. "Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia". *N Engl J Med* 2010;362:2260-70 (estudo DASISION).
4. Baccarani, M.;Dreyling, M. "Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5):v165-v167. (doi: 10.1093/annonc/mdq201)
5. Talpaz M. e tal. "Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Eng J Med* 2006; 354:2531-2541.
6. NICE. "Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance". National Institute for Health and Clinical Excellence 2012.