



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

DCI - DASATINIB

Medicamento	Apresentações	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
SPRYCEL	60 comprimidos revestidos a 20 mg ¹	*	*	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
	60 comprimidos revestidos a 50 mg ¹	*	*	
	60 comprimidos revestidos a 70 mg ¹	*	*	
	30 comprimidos revestidos a 80 mg ³	*	*	
	30 comprimidos revestidos a 100 mg ²	*	*	
	30 comprimidos revestidos a 140 mg ³	*	*	

¹ Apresentações autorizadas em 28-02-2009 (em substituição das apresentações na mesma dosagem com 56 unidades, retiradas em 02-12-2011)

² Apresentação autorizada em 28-02-2009

³ Apresentações autorizadas em 02-12-2011

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 08-11-2007

Duração da autorização de utilização – 6 anos

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

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: - 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 esta avaliação é válida: todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O dasatinib apresenta valor terapêutico acrescentado, nas indicações em 2ª linha, porque apresenta uma relação benefício-risco positiva, uma vez que a segurança é aceitável (embora deva ser monitorizada) e a eficácia

traduz-se por melhoria clínica com aumento do tempo de sobrevida. Destina-se aos doentes que não respondem ou não toleram outra medicação, incluindo o imatinib, terapêutica de primeira linha. O dasatinib apresenta

igualmente vantagem económica / custo-efectividade, nas indicações atrás referidas.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA ¹

O dasatinib inibe a actividade da cinase BCR-ABL e cinases da família SRC juntamente com um número de outras cinases oncogénicas, incluindo c-KIT, cinases do receptor da efrina (EPH) e receptor PDGF β . O dasatinib é um inibidor potente da cinase BCR-ABL, ligando-se tanto à conformação inactiva como activa da enzima.

O dasatinib é rapidamente absorvido após a administração oral, com um pico de concentração entre as 0,5-3 horas. Após a administração oral, o aumento na exposição média (AUC_T) é aproximadamente proporcional ao incremento da dose no intervalo entre 25 mg e 120 mg, administrados duas vezes por dia. A semi-vida terminal média total do dasatinib nos doentes é de aproximadamente 5-6 horas.

O dasatinib tem um volume de distribuição aparente elevado (2.505 l) Em concentrações de dasatinib clinicamente relevantes, a ligação às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 96% (com base em experiências *in vitro*).

A eliminação do fármaco ocorre predominantemente pelas fezes, na sua maioria na forma metabolizada. Após administração de uma dose oral de dasatinib marcado radioactivamente com [¹⁴C], aproximadamente 89% da dose foi eliminada em 10 dias, sendo 4% e 85% da radioactividade recuperada na urina e nas fezes, respectivamente. O dasatinib na forma inalterada representou cerca de 0,1% e 19% da dose na urina e nas fezes,

respectivamente, estando o restante da dose na forma de metabolitos.

A excreção do dasatinib e dos seus metabolitos por via renal é muito reduzida. Em caso de insuficiência hepática, poderá ocorrer aumento na exposição ao dasatinib.

3. VALOR TERAPÉUTICO ACRESCENTADO ^{1,2, 3, 4, 5, 6.}

A LMC evolui em três fases: fase crónica, fase acelerada e crise blástica. A fase crónica pode ser tratada com a associação do interferão alfa com a Ara-C ou com o imatinib (400 mg/dia), que demonstra melhor eficácia. Se houver uma resposta incompleta ou ocorrer agravamento, tem de se aumentar a dose diária de imatinib ou, segundo a evidência que se vai acumulando, administrar dasatinib.

O cromossoma Philadelphia é a alteração citogenética característica da LMC e resulta de uma troca recíproca de material genético entre os cromossomas 9 e 22, surgindo o gene BCR-ABL que vai codificar uma proteína citoplasmática BCR-ABL, com actividade enzimática (tiosinacina) e consequente proliferação celular, inibição da apoptose e diminuição da adesividade das células ao estroma da medula óssea. O dasatinib inibe selectivamente a actividade da proteína BCR-ABL, com uma potência cerca de 300 vezes superior ao imatinib, inibindo ainda outras tiosinacinas. O aparecimento de mutações na molécula BCR-ABL impedem a ligação do imatinib e conduzem as células à resistência a este fármaco. Uma vez que o dasatinib é mais potente e possui outros mecanismos de acção, pode ser eficaz nos doentes resistentes ao

imatinib, como foi demonstrado no estudo de Talpaz et al. (2006), publicado no *N. Engl. J. Med.* [354(24): 2531] – “Dasatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) who cannot tolerate or are resistant to imatinib”. De referir que neste estudo foi conseguida resposta hematológica completa em 37 dos 40 doentes na fase crónica da LMC e resposta hematológica major foi verificada em 31 dos 44 doentes na fase acelerada da LMC, na crise blástica da LMC ou nos doentes com ALL Ph-positiva. A percentagem de resposta citogenética foi menor. Dos genótipos BCR-ABL apenas a mutação T315I foi resistente ao dasatinib.

O dasatinib é uma inovação terapêutica, que vem preencher uma lacuna terapêutica. Tem uma relação benefício / risco positiva, uma vez que a segurança é aceitável (embora deva ser monitorizada) e a eficácia traduz-se por melhoria clínica com aumento do tempo de sobrevivência. Na ausência de resposta ao imatinib (600 mg por dia), pode aumentar-se a dose deste fármaco ou, preferencialmente, administrar-se-á dasatinib (terá uma melhor relação benefício / risco). O número de doentes para a indicação clínica do RCM será restrito e deverá ser acompanhado pela monitorização dos marcadores hematológicos, citogenéticos e dos sinais e sintomas clínicos.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

No cenário base do estudo de avaliação económica, em que através do recurso a um

modelo de Markov se simula a evolução de uma coorte de doentes com LMC (reforço da dose de imatinib para 800 mg diários *versus* dasatinib 70 mg, duas vezes por dia), a abordagem dasatinib foi dominante no tratamento da LMC em 74,5% das simulações. A dominância do dasatinib na LMC é natural porque é mais barato e mais eficaz.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das Características do Medicamento

² Medline/PubMed;

³ The Cochrane Library (issue 4, 2006);

⁴ *N Engl J Med* 2006; 354(24): 2531;

⁵ *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408

⁶ Custos e efeitos de dasatinib para tratamento da leucemia mielóide crónica em doentes resistentes ao imatinib, em Portugal