

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

A large, stylized, wavy red shape that flows from the left side of the page towards the right, framing the title text.

Mesilato de Imatinibe para o Tratamento da Síndrome Hipereosinofílica

Outubro de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 120

2014 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar, sala 825

CEP: 70.058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/conitec -> Conitec

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

Sumário

1.	RESUMO EXECUTIVO	5
2.	A DOENÇA.....	7
3.	A TECNOLOGIA	9
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	10
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	15
6.	INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	16
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	17
9.	CONSULTA PÚBLICA.....	17
10.	DELIBERAÇÃO FINAL	18
11.	DECISÃO.....	18
12.	REFERÊNCIAS	19

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Mesilato de Imatinibe

Indicação: Síndrome Hipereosinofílica

Demandante: Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde – SAS/MS

Contexto: A Síndrome Hipereosinofílica (SHE) é um grupo heterogêneo de doenças raras, definida por uma variedade de manifestações clínicas, como: presença persistente de eosinofilia no sangue periférico ($\geq 1,5 \times 10^9/L$) por pelo menos 6 meses; ausência de uma causa secundária; e evidência de lesão em órgão alvo induzidas pela liberação de citocinas e fatores humorais dos grânulos eosinofílicos. A mutação genética mais encontrada é a fusão FIP1L1/PDGFR α . A taxa de incidência da SHE é de aproximadamente 0,035 por 100.000 pessoas-ano, já a incidência da fusão FIP1L1/PDGFR α é em torno de 10-20% entre pacientes com hipereosinofilia idiopática.

Pergunta: O uso do Mesilato de Imatinibe é eficaz e seguro em pacientes com Síndrome Hipereosinofílica?

Evidências científicas: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do mesilato de imatinibe para tratamento da SHE é baseada em um estudo experimental Fase II, duas séries de casos e um relato de casos. O estudo Fase II, com o melhor nível de evidência, foi realizado com 16 pacientes com a mutação FIP1L1/PDGFR α , com dose inicial diária de 100mg. Ao final do estudo, houve resposta hematológica completa em 100% dos casos em um tempo mediano de 0,8 meses (0,2-3,3) e resposta molecular completa em 75% dos pacientes (n=12) em 6 meses. O estudo demonstrou toxicidade hematológica em 31% dos pacientes e ocorreu durante as primeiras 4-6 semanas.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O mesilato de imatinibe é disponibilizado pelo SUS para outras indicações, sendo adquirido pelo Ministério da Saúde por R\$ 17,51 o comprimido com 100mg. O medicamento será fornecido para os pacientes com SHE (aproximadamente 71 pacientes) e àqueles que responderem ao tratamento em 4 semanas (estima-se em 36 pacientes), continuarão utilizando o medicamento de forma contínua. Assim, temos que o impacto orçamentário para o tratamento da SHE com Mesilato de Imatinibe 100mg em uso contínuo nos próximos 5 anos será de aproximadamente R\$ 3.451.221,00.

Recomendação da CONITEC: a CONITEC, em sua 22ª reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de fevereiro de 2014, recomendou a incorporação no SUS do Mesilato de Imatinibe 100mg para Síndrome Hipereosinofílica. Recomendou também a elaboração do protocolo de uso deste medicamento para SHE.

Consulta Pública: A consulta pública foi realizada entre o período de 26/03/2014 e 17/03/2014. Não foram recebidas contribuições sobre o tema.

Deliberação Final: Os membros da CONITEC presentes na 24ª reunião do plenário do dia 10/04/2014 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do

Mesilato de Imatinibe 100mg para Síndrome Hipereosinofílica, conforme protocolo do Ministério da Saúde.

2. A DOENÇA

Síndrome Hipereosinofílica (SHE) é um grupo heterogêneo de doenças raras, definida por uma variedade de manifestações clínicas. Os critérios definidos para SHE são: presença persistente de eosinofilia no sangue periférico ($\geq 1,5 \times 10^9/L$) por pelo menos 6 meses; ausência de uma causa secundária, como alergia, infecção parasitária ou outra; e evidência de lesão em órgão alvo induzidas pela liberação de citocinas e fatores humorais dos grânulos eosinofílicos, como cardiopatia, disfunção gastrointestinal, anormalidade no sistema nervoso central, febre ou perda de peso [1] [2].

Na última década, ótimos progressos têm sido realizados para desvendar a base molecular da SHE, resultando na caracterização das alterações genéticas específicas ligadas a eosinofilia clonal. A aberração genética mais frequentemente encontrada é a fusão FIP1L1/PDGFR α , que resulta em uma doença mieloproliferativa [3].

Uma deleção intersticial no cromossomo 4q12 resulta na fusão do gene FIP1-like-1 (FIP1L1) ao receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR α) [4]. Essa microdeleção intersticial é melhor detectada por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), mas também observada por reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) [5]. Esta fusão codifica a proteína FIP1L1/PDGFR α com atividade tirosinoquinase constitutiva e é altamente suscetível à ação de inibidores tirosina quinase, tal como o mesilato de imatinibe. Este rapidamente induz a remissão na maioria dos pacientes, embora a doença não seja completamente erradicada [4] [5] [6].

Tanto Metzgeroth e colaboradores (2008) em seu estudo Fase II, quanto Ogbogu e colaboradores (2009) em sua série de casos, identificaram níveis de triptase sérica e vitamina B12 sérica mais elevados em pacientes com a mutação FIP1L1/PDGFR α do que os que não a possuíam [7] [8]. Os níveis muito elevados da

vitamina B12 sérica ($>2000\text{pg/ml}$) foram observados somente no grupo de pacientes com a mutação gênica, sugerindo que isto pode ser um biomarcador discriminatório da SHE mieloproliferativa [8].

A incidência e prevalência da SHE não são muito bem caracterizadas na literatura. A base de dados de 2001 a 2005 da Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (Surveillance, Epidemiology and End Results -SEER), fundada pelo Instituto Nacional de Câncer nos Estados Unidos, revelou que a taxa de incidência foi de aproximadamente 0,035 por 100.000 pessoas-ano [9].

Já a frequência média da fusão FIP1L1/PDGFR α em pacientes com hipereosinofilia em oito séries de publicações que registraram mais de dez pacientes foi de 23% (variação de 3-56%). Apesar de esses estudos terem seus próprios vieses de seleção, estes dados sustentam a incidência da fusão FIP1L1/PDGFR α em aproximadamente 10-20% entre pacientes com hipereosinofilia idiopática em países desenvolvidos [10].

A fusão gênica é rara, sendo considerada mais comum em homens que em mulheres na proporção de aproximadamente 17:1. A média de idade de início da síndrome é no final dos quarenta anos, com pico de incidência entre 25 e 55 anos, com casos relatados de 7 a 77 anos [11].

Considerando que a população brasileira em 2014 seja de 202.768.562 pessoas [12], 71 teriam a Síndrome Hipereosinofílica. Destes, 7-14 pessoas (10%-20%) apresentariam a mutação FIP1L1/PDGFR α ⁱ.

Tratamento

ⁱ Incidência de 0,035/100.000 com SHE, sendo de 10% a 20% com a mutação FIP1L1/PDGFR α .

O tratamento da SHE tenta limitar as lesões de órgãos controlando a contagem de eosinófilos e inclui prednisona, hidroxiuréia, interferon alfa e quimioterapia citotóxica. Na maioria dos casos, contudo, a doença é fatal [4].

O Brasil não possui protocolo clínico específico para o tratamento da SHE e não há tratamento padronizado para a SHE com a mutação FIP1L1/PDGFR α no SUS.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio-ativo: Mesilato de Imatinibe

O mesilato de imatinibe é um inibidor seletivo das proteínas tirosina quinase, incluindo o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR α). O medicamento liga-se competitivamente ao receptor dependente de ATP e inibe a fosforilação da tirosina quinase [13].

Indicação: não há a indicação para o tratamento da SHE com a mutação FIP1L1/PDGFR α nas bulas nacionais do medicamento Glivec® (Novartis) ou do medicamento genérico Mesilato de Imatinibe (Eurofarma) [14]. No entanto, a Agência de Medicamentos Européia (EMA) autorizou o uso do Glivec® (Novartis) para o tratamento em adultos com SHE com a mutação FIP1L1/PDGFR α , bem como a agência americana FDA (U.S. Food and Drug Administration) autorizou o uso do Gleevec® (Novartis) [15] [16].

Alguns estudos indicam que neste caso, o medicamento é utilizado como primeira escolha para o tratamento da SHE com a mutação FIP1L1/PDGFR α [3] [17].

Indicação proposta pelo demandante: utilização em 1ª linha de tratamento para SHE com a mutação FIP1L1/PDGFR α .

Posologia: este medicamento pode suprimir, mas não erradicar a fusão gênica. O uso diário de 100 a 400mg de Mesilato de Imatinibe pode ser suficiente para alcançar a completa e rápida remissão hematológica em uma proporção alta de pacientes, inclusive com a normalização da eosinofilia [4] [10] [17] [18] [19]. O tempo médio de resposta encontrado por Gotlib e Cools foi de quatro semanas (variando de 1 a 12 semanas) [10].

Contraindicações: Mesilato de Imatinibe está contraindicado em pessoas hipersensíveis à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes [14].

Eventos adversos: De acordo com a bula do medicamento Glivec® registrado na ANVISA, as reações adversas ao medicamento relatadas com mais frequência (> 10%) foram neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefaleia, dispepsia, edema, aumento de peso, náusea, vômito, câimbras musculares, dor musculoesquelética, diarreia, erupção cutânea, fadiga e dor abdominal [14].

Exame diagnóstico associado ao uso da tecnologia: a mutação FIP1L1/PDGFR α é detectada pelo método FISH (hibridização *in situ* por fluorescência) ou por RT-PCR (reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa) [5].

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A busca por evidências científicas teve como foco a identificação de estudos que utilizaram Mesilato de Imatinibe para o tratamento da Síndrome Hipereosinofílica com a mutação FIP1L1/PDGFR α . A busca foi realizada em dezembro de 2013. A estratégia utilizada está sumarizada no Quadro 1.

BASE	ESTRATÉGIA	LOCALIZADOS	SELECIONADOS
------	------------	-------------	--------------

Medline (via PubMed)	"imatinib"[All Fields] AND "hypereosinophilic syndrome"[All Fields] AND (systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp])	20	4
Cochrane (via Bireme)	imatinib and "hypereosinophilic syndrome"	0	0
CRD	imatinib and "hypereosinophilic syndrome"	0	0

QUADRO 1 - Estratégia de busca de evidências científicas para o tratamento da SHE com a mutação FIP1L1/PDGFR α com Mesilato de Imatinibe.

Foram priorizados, dentre todos os artigos publicados até a data da busca: 1) ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos multicêntricos e ensaios clínicos, 2) nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, 3) que avaliaram a SHE com a mutação FIP1L1/PDGFR α e 4) com desfechos clínicos de eficácia: resposta clínica, hematológica e molecular. Entretanto, não foram encontrados estudos com boa qualidade metodológica e bom grau de recomendação, sendo o estudo Fase II de Metzgeroth e colaboradores (2008) o que apresentou melhor qualidade.

A análise, apresentada na Tabela 1, incluiu quatro estudos, sendo um experimental Fase II, uma série de casos retrospectivo, um relato de casos prospectivo e uma série de casos prospectivo. Foram excluídos estudos sem acesso ao texto completo, fora da população e desfechos de interesse. Os critérios de exclusão mais comuns foram: pacientes com Leucemia Eosinofílica Crônica, neoplasias ou SHE sem a mutação FIP1L1/PDGFR α ou com outras mutações (com exceção da FIP1L1/PDGFR α).

Dentre os estudos analisados, todos utilizaram a dose diária de Mesilato de Imatinibe variando de 100mg a 400 mg, com exceção do estudo realizado por Ogbogu e colaboradores (2009) que não apresentou a dose exata utilizada pelos pacientes com SHE e a mutação FIP1L1/PDGFR α [7] [8] [17] [20]. O estudo Fase II de Metzgeroth e colaboradores (2008) e a série de casos de Baccarani e colaboradores (2007) utilizaram a dose inicial de 100mg que foi aumentada gradualmente até 400mg [7] [17].

A eficácia do tratamento com o Mesilato de Imatinibe foi observada em três tipos de respostas: resposta clínica, hematológica e molecular. A resposta clínica é caracterizada pelo desaparecimento de sinais e sintomas diretos (histológicos) e indiretos de envolvimento de órgãos. A resposta hematológica corresponde à normalização da contagem absoluta e relativa de eosinófilos no sangue. A resposta molecular é observada por meio da fusão FIP1L1-PDGFR α negativa no sangue periférico ou na medula óssea.

O estudo Fase II demonstrou resposta hematológica completa (RHC) em 100% dos pacientes com a doença (n=16) em um período mediano de 0,8 meses (0,2-3,3) [7]. Semelhantemente, Baccarani e colaboradores (2007) observaram em seu estudo, uma RHC em todos os 27 pacientes em um mês, sendo que todos permaneceram em contínua RHC até o último contato, ou seja, de 15 a 60 meses (mediana de 25 meses) [17].

Helbig e colaboradores (2008) observaram em seu relato de caso, completa resposta clínica e hematológica em 100% dos seus pacientes nos primeiros dois meses de tratamento [20]. Já a série de casos de Ogbogu e colaboradores (2009) demonstrou resposta clínica e hematológica completa em 88% dos pacientes após um mês de tratamento [8].

A completa resposta molecular (CRM) foi observada em todos os 27 pacientes no estudo de Baccarani e colaboradores (2007) em uma mediana de tempo de 3 meses (1-10). Em 6 meses, Metzgeroth e colaboradores (2008) encontraram 75% de CRM e 87% em 12 meses [7], bem como o relato de caso realizado por Helbig e colaboradores (2008) observou 83,3% de CRM em uma mediana de 12 meses (6-24) [20].

Dois estudos não avaliaram ou não relataram eventos adversos com o uso do medicamento [8] [20]. O estudo Fase II demonstrou toxicidade hematológica (neutropenia, anemia e trombocitopenia) em 31% dos pacientes e ocorreu durante as primeiras 4-6 semanas [7]. Comprometimento do pulmão e no baço foram observados em 5 pacientes cada, no estudo de Baccarani e colaboradores (2007) [17].

TABELA 1 - Dados de eficácia e segurança extraídos de estudos em relação ao tratamento com Mesilato de Imatinibe na Síndrome Hipereosinofílica com a mutação FIP1L1/PDGFR α .

ESTUDO	MÉTODO	POPULAÇÃO (N E CARACTERÍSTICAS)	TEMPO DE ACOMPANHAMENTO (FOLLOW UP)	DOSE DO MEDICAMENTO	EFICÁCIA			EVENTOS ADVERSOS
					RESPOSTA CLÍNICA (DESAPARECIMENTO DE SINAIS E SINTOMAS DIRETOS (HISTOLÓGICOS) E INDIRETOS DE ENVOLVIMENTO DE ÓRGÃOS.	RESPOSTA HEMATOLÓGICA (NORMALIZAÇÃO DE CONTAGEM ABSOLUTA E RELATIVA DE EOSINÓFILOS NO SANGUE)	RESPOSTA MOLECULAR (FUSÃO GÊNICA NEGATIVA NO SANGUE PERIFÉRICO OU NA MEDULA ÓSSEA)	
OGBOGU et al, 2009.	Série de casos, retrospectivo, multicêntrico (11 instituições)	Pacientes com SHE e mutação FIP1L1/PDGFR α (n=18) ² Todos homens.	6 anos (jan/01 a dez/06)	Imatinibe ³ para 17 pacientes	Completa: 15 (88%) Sem resposta: 2 (12%) Tempo: após 1 mês de tratamento.		NA ⁴	NA ⁴
METZGEROTH et al, 2008.	Estudo experimental aberto, não-randomizado, multicêntrico, Fase II.	Pacientes com a mutação FIP1L1/PDGFR α (n=16) ⁵ Homens=15 Mulheres=1	Tempo mediano de 22,4 meses (6,9-39,6)	Dose inicial diária de imatinibe: 100mg. Após 6 meses e sem a CRM ⁶ , foi aumentada a dose gradualmente até 400mg em 4 pacientes.	NA ⁴	Completa: 16 (100%) Tempo mediano: 0,8 meses (0,2-3,3)	Em 6 meses - Completa: 12 (75%). Após 12 meses - Completa: 13 (87%) de 15 pacientes, (tempo mediano 4,3 meses; alcance de 1,0-15,3). Após 15 meses, 1 remanescente atingiu CRM ⁶ . CRM é contínuo por uma mediana de 19,5 meses (10,3-38,9).	Toxicidade hematológica grau I ou II da OMS ⁷ foram observados em 31% ⁸ e ocorreu durante as primeiras 4-6 semanas.

² De 188 pacientes com SHE, somente 161 foram testados e 18 confirmaram a mutação FIP1L1/PDGFR α .

³ Não foi apresentada a dose exata administrada para os pacientes com a mutação.

⁴ Não avaliado.

⁵ De 36 pacientes com CEL ou SHE, 16 foram detectados com a mutação FIP1L1/PDGFR α .

⁶ Completa resposta molecular.

⁷ Neutropenia, anemia e trombocitopenia.

⁸ Não informado se os pacientes possuíam SHE com ou sem a mutação FIP1L1/PDGFR α , ou se possuíam leucemia eosinofílica crônica.

HELBIG et al, 2008.	Relato de caso, prospectivo, 4 centros na Polônia	Pacientes com a mutação FIP1L1/PDGFRα (n=6) ⁹ Homens=4 Mulheres=2	Tempo mediano de 27 meses (12-39) ¹⁰	Dose inicial diária de imatinibe: - 100mg para 4 pacientes - 400mg para 2 pacientes O tempo mediano de diminuição da dose foi de 10,5 meses (1-38).	Completa: 6 (100%) nos primeiros 2 meses de tratamento.		Completa: 5 (83,3%) Mediana de tempo: 12 meses (6-24)	Não foram relatados por toda a duração do tratamento.
BACCARANI et al, 2007.	Série de casos, prospectivo, multicêntrico e protocolo de tratamento ¹¹	Pacientes com SHE e mutação FIP1L1/PDGFRα (n=27) ¹² Todos homens. Mediana de 50 anos	Entre 15 e 60 meses (mediana de 25 meses).	Dose inicial diária de imatinibe ¹³ : 100mg por semana. Aumentado em 100mg a cada semana até 400mg na 4ª semana. Durante <u>1º ano</u> = dose ajustada segundo toxicidade e eventos adversos. Após <u>1º ano</u> = dose ajustada a critério do investigador.	Completa: 13 (86,6%) dos 15 pacientes com envolvimento de órgãos.	Completa: 27 (100%) em 1 mês. Todos permaneceram em contínua CRH ¹⁴ até o último contato, por 15 a 60 meses (mediana: 25 meses)	Completa: 27 (100%). Mediana de tempo: 3 meses (1-10) Em 24 (n=27) o tratamento não foi descontinuado e permaneceram CRH ¹⁴ de 6 a 56 meses (mediana: 19 meses). Em 3 (n=27) o tratamento foi descontinuado depois de 12, 14 e 15 meses e a transcriptase FIP1L1-PDGFRα tornou-se detectável novamente em 4, 2 e 6 meses depois da descontinuação. Em todos eles, imatinibe foi reassumido na dose de 200mg/dia, e a transcriptase de fusão desapareceu depois de 2, 5 e 2 meses.	5 pacientes com comprometimento no pulmão, 5 no baço (esplenomegalia), 0 cutâneo.

⁹ De 7 pacientes com SHE e CEL, 6 eram positivos para a mutação FIP1L1/PDGFRα e 1 era negativo.

¹⁰ A duração da manutenção variou de 5 a 38 meses (mediana de 14).

¹¹ Cinco autores recebem honorários ou bolsa de pesquisa da empresa Novartis e dois são funcionários.

¹² De 196 pacientes com eosinofilia selecionados, 72 tinham eosinofilia primária ou idiopática, destes **63** forneceram consentimento para realização do estudo e 27 eram F/P+ (43%).

¹³ Imatinibe comprimidos de 100mg fornecido gratuitamente sem encargos pela Novartis Pharma.

¹⁴ Completa resposta hematológica.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para análise do impacto orçamentário, os seguintes parâmetros foram utilizados:

- Taxa de incidência da SHE de aproximadamente 0,035 por 100.000 pessoas-ano [9]. Considerando que a população brasileira estimada do IBGE em 2014 seja de 202.768.562 pessoas [12], 71 teriam a Síndrome Hipereosinofílica.

- Cenário do SUS para os próximos 5 anos.

- O tempo médio de resposta encontrado por Gotlib e Cools (2008) foi de 4 semanas [10] que corresponde a 28 dias. Dessa forma, será administrado o medicamento Mesilato de Imatinibe 100mg por 4 semanas a todos os pacientes com SHE, visto que não há equidade na disponibilização do exame diagnóstico da mutação FIP1L1/PDGFR α no país, dificultado o diagnóstico dessa fusão gênica.

- Somente os pacientes respondedores continuarão utilizando o medicamento de forma contínua, uma vez que a doença é crônica e o medicamento apenas suprime, mas não erradica a mutação. Aqueles pacientes que não responderem ao tratamento em 4 semanas deixarão de utilizá-lo. Estimamos que 50% dos pacientes com SHE (aproximadamente 36 pessoas) responderão ao tratamento e o utilizarão de forma contínua, já que o medicamento Mesilato de Imatinibe tem benefícios não só para pacientes com a SHE e a mutação gênica.

- Para o preço do medicamento Mesilato de Imatinibe, foram verificados diversos valores, sendo considerado o menor, referente ao valor pago pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS), de R\$ 17,51^{xv} o comprimido com 100mg.

^{xv} Extrato de Convênio nº 05/2013, DOU nº 56 de 22/03/2013.

- Consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) [21]: R\$ 18,4069/comprimido. Caixa com 30 comprimidos.
- PMVG mínimo = R\$ 39,4773/comprimido.

Desta forma, temos que o impacto orçamentário para o tratamento da Síndrome Hipereosinofílica com o medicamento Mesilato de Imatinibe 100mg em uso contínuo nos próximos 5 anos será de aproximadamente R\$ 3.451.221,00, conforme apresentado na tabela abaixo:

TABELA 2 – Impacto orçamentário do tratamento da Síndrome Hipereosinofílica com Mesilato de Imatinibe 100mg em uso contínuo nos próximos 5 anos.

Ano	Pacientes com SHE	Custo tratamento (uso contínuo)
1	36	R\$ 230.081,40
2	72	R\$ 460.162,80
3	108	R\$ 690.244,20
4	144	R\$ 920.325,60
5	180	R\$ 1.150.407,00
Total		R\$ 3.451.221,00

6. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Austrália – Australian Government [22]

Em março de 2008, o comitê consultivo do governo da Austrália - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) recomendou o uso de Mesilato de Imatinibe para o tratamento da SHE com a mutação FIP1L1/PDGFR α com base no benefício clínico aceitável e aceitável, mas de alto custo-benefício em comparação com tratamento médico padrão.

O PBAC aceitou as reivindicações clínicas de eficácia em relação às taxas de resposta elevadas, apesar do pequeno número de pacientes e à ausência de dados de ensaios de alta qualidade. O comitê recomendou restrições de que, para o paciente ser elegível para a manutenção terapêutica, ele deve obter uma resposta completa confirmada por um exame de sangue.

Reino Unido - NICE [23]

O medicamento Mesilato de Imatinibe para o tratamento da SHE com a mutação FIP1L1/PDGFR α foi considerado como uma avaliação de tecnologia em potencial, mas a agência não o considerou prioridade. Dessa forma, ainda não foi avaliado.

Canadá – CADTH [24]

Não foi encontrada referência desse medicamento para o tratamento citado.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Mesilato de Imatinibe para tratamento da Síndrome Hipereosinofílica com a mutação FIP1L1/PDGFR α é baseada em estudos com baixa qualidade metodológica. Apesar disso, o benefício clínico demonstrado é aceitável, além do fato de ser uma doença rara, sem protocolo clínico estabelecido no SUS.

O impacto orçamentário é relativamente baixo, tendo em vista o pequeno número de pacientes que possuem a doença.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 22ª reunião ordinária, recomendou a incorporação no SUS do Mesilato de Imatinibe 100mg para Síndrome Hipereosinofílica. Recomendou também a elaboração do protocolo de uso deste medicamento para SHE.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 26/03/2014 ao dia 17/03/2014. Durante o período de realização da consulta pública, não foram recebidas contribuições sobre o tema.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 24ª reunião do plenário do dia 10/04/2014 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do Mesilato de Imatinibe 100mg para Síndrome Hipereosinofílica, conforme protocolo do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 84/2014.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 39, DE 6 DE OUTUBRO DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar
o mesilato de imatinibe para o
tratamento da síndrome hipereosinofílica
no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o mesilato de imatinibe para o tratamento da síndrome hipereosinofílica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEONARDO BATISTA PAIVA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 194, de 08 de outubro de 2014, pág. 122.

12. REFERÊNCIAS

- [1] Chusid, M.J.; et al, 1975 apud Ogbogu, P.U.; et al, 2009., "The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature.," *Medicine*, vol. 54, pp. 1-27, 1975.
- [2] Chusid, M.J.; et al, 1975 apud Simon, H.U.; et al, 2010., "The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature.," *Medicine*, vol. 54, pp. 1-27, 1975.
- [3] Kalac, M.; Quintás-Cardama, A.; Vrhovac, R.; Kantarjian, H.; Verstovsek, S., "A critical appraisal of conventional and investigational drug therapy in patients with hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia," *Cancer*, vol. 110, pp. 955-63, 2007.
- [4] Cools, J.; DeAngelo, D.J.; Gotlib, J.; Stover, E.H.; Legare, R.D.; Cortes, J.; et al, "A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome.," *N Engl J Med.*, vol. 348, pp. 1201-1214, 2003.
- [5] OMS, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2008.
- [6] Crescenzi, B.; Chase, A.; LA Starza, R.; Beacci, D.; Rosti, V.; Gallí, A.; et al., "FIP1L1-PDGFRα in chronic eosinophilic leukemia and BCR-ABL1 in chronic myeloid leukemia affect different leukemic cells.," *Leukemia.*, vol. 21, pp. 397-402, 2007.
- [7] Metzgeroth, G.; Walz, C.; Erben, P.; Popp, H.; Schmitt-Graeff, A.; et al., "Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome - a phase-II study," *British Journal of Haematology*, vol. 143, pp. 707-15, 2008.
- [8] Ogbogu, P.U.; Bochner, B.S.; Butterfield, J.H.; Gleich, G.J.; Huss-Marp, J.; et al., "Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy," *J Allergy Clin Immunol*, vol. 124, pp. 1319-25, 2009.
- [9] Crane, M.M.; Chang, C.M.; Kobayashi, M.G.; et al., "Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence," *J Allergy Clin Immunol*, vol. 126, pp. 179-191, 2010.
- [10] Gotlib, J.; Cools, J., "Five years since the discovery of FIP1L1–PDGFRA: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias.," *Leukemia*, vol. 22, pp. 1999-2010, 2008.
- [11] Bain, B.J.; Fletcher, S.H.; 2007 apud OMS; 2008., "Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome," *Immunol Allergy Clin North Am*, vol. 27, pp. 377-88.

- [12] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, “IBGE,” 2013. [Online]. Available: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm. [Acesso em 01 2014].
- [13] Mauro, M.J.; Druker, B.J.; 2001 apud Schaller, J.L.; Burkland, G.A.; 2001., “STI571: targeting bcr-abl as therapy for CML,” *Oncologist*, vol. 6, pp. 233-38, 2001.
- [14] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, “Bulário eletrônico - ANVISA,” [Online]. [Acesso em 01 2014].
- [15] European Medicines Agency, “Find medicine,” [Online]. Available: www.ema.europa.eu. [Acesso em 01 2014].
- [16] U.S. Food and Drug Administration, “Drugs,” [Online]. Available: www.fda.gov. [Acesso em 01 2014].
- [17] Baccarani, M.; Cilloni, D.; Rondoni, M.; Ottaviani, E.; Messa, F.; et al., “The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRa-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study,” *Haematologica*, vol. 92, pp. 1173-1179, 2007.
- [18] Gotlib, J., “World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management,” *Am J Hematol*, vol. 87, pp. 904-914, 2012.
- [19] Jovanovic, J.V.; Score, J.; Waghorn, K.; Ciloni, D.; Gottardi, E.; et al., “Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFRa-positive chronic eosinophilic leukemia,” *Blood*, vol. 109, pp. 4635-40, 2007.
- [20] Helbig, G.; Stella-Holowiecka, B.; Majewski, M.; Calbecka, M.; Gajkowska, J.; et al., “A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFRa-expressing patient,” *British Journal of Haematology*, vol. 141, pp. 200-204, 2008.
- [21] Banco de Preços em Saúde, “BPS,” [Online]. Available: www.saude.gov.br/bps. [Acesso em 10 01 2014].
- [22] Australian Government, “For consumers,” [Online]. Available: www.pbs.gov.au. [Acesso em 01 2014].
- [23] National Institute for Health and Care Excellence, [Online]. Available: www.nive.org.uk. [Acesso em 01 2014].
- [24] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, [Online]. Available: www.cadth.ca. [Acesso em 01 2014].

