

# ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CICLO 2019/2020

| RESUMO EXECUTIVO                   |   |                         |
|------------------------------------|---|-------------------------|
| <b>Ciclo</b>                       | 2019/2020   |                         |
| <b>Nº UAT</b>                      | 258   |                         |
| <b>Fonte</b>                       | FormRol   |                         |
| <b>Tecnologia em Saúde</b>         | Nilotinibe  |                         |
| <b>Indicação de uso</b>            | Tratamento de primeira linha da leucemia mieloide crônica (LMC) Ph+ fase crônica, com escore Sokal de alto risco. |                         |
| <b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b> | Medicamento   |                         |
| <b>Tipo de PAR*</b>                | Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol   |                         |
| <b>PAR vinculadas</b>              |   |                         |
| <b>Nº de protocolo</b>             | <b>Unidade</b>  | <b>Proponente</b>       |
| 43637.12E42OnwDDh0k                | 9634541   | Novartis Biociencias SA |

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

DUT –Diretriz de Utilização

## CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do medicamento antineoplásico oral Nilotinibe para o tratamento de primeira linha da leucemia mieloide crônica (LMC) Ph+ fase crônica recém-diagnosticada, com escore Sokal de alto risco.

A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos (leucócitos), geralmente, de origem desconhecida, caracterizada pelo acúmulo de leucócitos anormais na medula óssea. Sua classificação baseia-se na evolução e na gravidade da doença, podendo ser considerada aguda ou crônica. A forma aguda é caracterizada pelo aumento rápido de células imaturas do sangue, fazendo com que a medula óssea seja incapaz de produzir células sanguíneas saudáveis. Na forma crônica, esse aumento excessivo é formado por células maduras anormais, levando meses ou até anos para progredir. O diagnóstico de LMC requer a demonstração da presença do cromossomo Philadelphia (Ph+) em exame citogenético, translocação t (9;22) (q34; q11) em leucócitos do sangue periférico ou da medula óssea, ou produto do rearranjo BCR-ABL no sangue periférico.

O escore Sokal tem um valor preditivo em pacientes com LMC. O escore Sokal leva em consideração o tamanho do baço em centímetros palpáveis abaixo da reborda costal esquerda (RCE), o número de plaquetas, o percentual de blastos e a idade, onde o resultado < 0,8 corresponde a pacientes com LMC de baixo risco, de 0,8 a 1,2, de risco intermediário, e > 1,2, de alto risco. O escore Sokal tem um valor preditivo em pacientes com LMC tratados com Imatinibe, onde as respostas molecular e citogenética são maiores em pacientes de baixo risco. Pacientes com LMC e escore Sokal alto risco tem pior prognóstico, além de apresentarem menor probabilidade de responder a Imatinibe em 1ª linha.

O monitoramento da resposta ao tratamento terapêutico deve ser avaliado pelos critérios de resposta hematológica, citogenética e molecular. O objetivo principal da terapia com inibidores da - tirosinoquinase - ITQ é atingir uma resposta citogênica completa (RCC) em 12 meses após o início da terapia e prevenir a progressão da doença para a fase acelerada ou blástica. Resposta citogenética completa ocorre quando não são encontradas células com o cromossomo Filadélfia na medula óssea.

A LMC é a doença mieloproliferativa mais comum, representando de 15 a 20% de todas as leucemias. No Brasil, cerca de 15% das leucemias são LMC, portanto a incidência estimada seria de aproximadamente 0,77 a cada 100 mil por ano. De acordo com a última estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, estimam-se 5.940 novos casos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019.

Atualmente, o medicamento Imatinibe está listado no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde para o tratamento da LMC, tendo como uma de suas indicações a LMC cromossomo Ph+ em fase crônica. Ademais, o medicamento Nilotinibe já está listado no Rol de Procedimentos para tratamento da LMC em fase crônica, acelerada, Ph+ resistentes ou intolerantes a terapia prévia incluindo Imatinibe. Por fim, o documento Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto, publicado pelo Ministério da Saúde, em abril/2020, recomenda o uso do Nilotinibe em segunda linha, após falha com o tratamento com Imatinibe, ou em terceira linha, após falência ou intolerância à 2 inibidores de tirosinoquinase.

## **TECNOLOGIA EM SAÚDE**

Nilotinibe é um medicamento antineoplásico oral, com apresentações em cápsulas de 150 mg ou 200 mg. É um inibidor seletivo da atividade tirosinoquinase-ABL da oncoproteína BCR-ABL em linhagens celulares e, principalmente, em células leucêmicas cromossomo Philadelphia positivo. Como consequência de sua atividade bioquímica, o Nilotinibe inibe seletivamente a proliferação e induz a apoptose (morte celular programada) em linhagens celulares dependentes de BCR-ABL e, principalmente, em células leucêmicas cromossomo Philadelphia positivo de pacientes com LMC.

Conforme informações de registro do medicamento na ANVISA, a indicação de uso apresentada pelo proponente está contemplada na bula do medicamento: tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica recém-diagnosticada (em primeira linha). Para pacientes LMC Ph+ em fase crônica recém-diagnosticada, segundo a bula, a posologia recomendada é de 300 mg de Nilotinibe, duas vezes ao dia.

## **SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

Conforme relatório de análise crítica, dois ensaios clínicos randomizados multicêntricos, de fase 3, foram incluídos na análise, ENESTnd (Saglio, 2010/ Hughes, 2014/Hochhaus, 2016) e ENESTchina (Wang et al, 2015). Adicionalmente, foi incluído um estudo relacionado a avaliação da qualidade de vida em resposta ao tratamento com Imatinibe ou Nilotinibe, realizado com pacientes do estudo ENESTchina (Lu Yu et al, 2018). Segundo relatório de análise crítica, a qualidade das evidências foi avaliada pelo GRADE.

Ambos os ensaios clínicos randomizados, ENESTnd (846 pacientes) e ENESTchina (267 pacientes), tinham como população, pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) recém-diagnosticada positiva para cromossomo Philadelphia (Ph+) em fase crônica, utilizando como comparador o medicamento antineoplásico oral Imatinibe. A randomização foi estratificada considerando o escore Sokal do paciente no momento do diagnóstico (baixo risco, risco intermediário e alto risco). ENESTnd: Nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia (risco Sokal alto n=78) ou 400 mg duas vezes ao dia (risco Sokal alto n= 78) x Imatinibe 400 mg uma vez ao dia (risco Sokal alto n= 78). ENESTchina: Nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia (risco

Sokal alto n= 21) x Imatinibe 400 mg uma vez ao dia (risco Sokal alto n=21). Ambos os estudos têm como desfecho primário de eficácia a resposta molecular maior (RMM) aos 12 meses. Outros desfechos de eficácia avaliados pelos estudos: resposta molecular precoce, resposta citogenética completa (um desfecho secundário considerado especialmente relevante), alcance de resposta molecular, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

- **Resposta molecular maior (RMM)**: No estudo ENESTnd, aos 12 meses a resposta molecular maior foi significativamente maior entre pacientes que receberam 300 mg de Nilotinibe (44%) ou 400 mg de Nilotinibe (43%) duas vezes ao dia, em comparação com o Imatinibe (22%) ( $P < 0.001$  para ambas as comparações). O estudo ENESTnd evidenciou uma RMM para pacientes com escore de Sokal de alto risco de 41% (Nilotinibe 300 mg) versus 32% (Nilotinibe 400 mg) versus 17% (Imatinibe). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas. No estudo ENESTchina a resposta molecular maior foi significativamente maior no grupo Nilotinibe (52.2%; 95% CI, 43.4%-60.9%) em comparação ao Imatinibe (27.8%; 95% CI, 20.4%-36.3%). O estudo ENESTchina evidenciou uma RMM para pacientes com escore de Sokal de alto risco, após um tempo de seguimento de 12 meses, de 38.1% Nilotinibe vs 9.5% Imatinibe (diferença de resposta Nilotinibe x Imatinibe, IC 95%: 28.6% (4.3-52.8)). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.
- **Resposta molecular precoce (RMP)**: Após um tempo de seguimento de 6 meses, o estudo ENESTnd evidenciou um alcance de RPM de 91% (Nilotinibe 300 mg) versus 89% (Nilotinibe 400 mg) versus 67% (Imatinibe). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas. O estudo ENESTchina (n=267) na primeira análise interina realizada, após um seguimento de 3 meses evidenciou uma RPM de 82,0% (Nilotinibe 300mg) versus 66,7% (Imatinibe). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.
- **Resposta citogenética completa (RCC)**: No estudo ENESTnd, aos 12 meses, a resposta citogenética completa foi significativamente maior entre pacientes que receberam 300 mg de Nilotinibe (80%) ou 400 mg de Nilotinibe (78%) duas vezes ao dia, em comparação com o Imatinibe (65%) ( $P < 0.001$  para ambas as comparações). O estudo ENESTnd evidenciou uma RCC para pacientes com Sokal de alto risco, após um tempo de seguimento de 12 meses de 74% (Nilotinibe 300 mg) versus 63% (Nilotinibe 400 mg) versus 49% (Imatinibe). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.
- **Alcance de resposta molecular (MR4.5)**: Após um tempo de seguimento de 60 meses, o tratamento com Nilotinibe se associou a um maior alcance de resposta molecular para os pacientes com Sokal de alto risco (44,9% (Nilotinibe 300 mg), 42,3% (400 mg) e 23,1% (Imatinibe)). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.
- **Sobrevida Livre de Progressão (SLP)**: Após tempo de seguimento de 60 meses, o tratamento com Nilotinibe se associou ao aumento da sobrevida livre de progressão dos pacientes com Sokal de alto risco 86,2% (Nilotinibe 300 mg) versus 90,0% (Nilotinibe 400 mg) versus 82,6% (Imatinibe)). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas. (ENESTnd – publicação Hochhaus, 2016). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.
- **Sobrevida Global (SG)**: Após tempo de seguimento de 60 meses, o tratamento com Nilotinibe se associou ao aumento da sobrevida global dos pacientes com Sokal de alto risco 88,8% (Nilotinibe 300 mg) 91,5% (Nilotinibe 400 mg) versus 84,2% (Imatinibe)). O nível de certeza da evidência foi

considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas. (ENESTnd – publicação Hochhaus,2016).

Eventos adversos: Conforme o estudo ENESTnd, no geral, eventos adversos não hematológicos de grau 3 ou 4 foram incomuns em todos os pacientes. As taxas de náusea, diarreia, vômito, espasmo muscular e edema de qualquer grau foram maiores nos pacientes do grupo Imatinibe do que nos grupos Nilotinibe. Por outro lado, as taxas de erupção cutânea, dor de cabeça, prurido e alopecia foram maiores nos grupos Nilotinibe do que no grupo Imatinibe. Segundo o ENESTchina, o perfil de segurança dos medicamentos foi similar ao encontrado em estudos prévios e o Nilotinibe foi bem tolerado. Os ensaios clínicos randomizados não apresentaram separadamente dados de eventos adversos para os pacientes com score Sokal de alto risco.

Qualidade de vida: No estudo de Lu Yu et al (2018), realizado com pacientes do ENESTchina, não foi observada diferença quanto ao perfil de qualidade de vida relacionado a terapia com Nilotinibe ou Imatinibe. O estudo apresentou dados para paciente com escore Sokal entre baixo e intermediário/alto risco. O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

### **SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS**

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade de Nilotinibe em comparação com Imatinibe para pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco. O estudo foi realizado na perspectiva da saúde suplementar, considerando um horizonte temporal de até quinze anos, mediante modelo de sobrevivida particionado, em 3 estados de saúde (Markov), e os custos médicos diretos (medicamentos, tratamento, acompanhamento e fim de vida), todos estimados a partir das tabelas CMED e CBHPM. O estudo apurou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 55.403,00 por ano de vida ganho e R\$ 55.161,00 por ano de vida livre de progressão com o uso do Nilotinibe em comparação com Imatinibe.

Após verificação pelos pareceristas, a análise de impacto orçamentário do proponente foi considerada adequada. O estudo considerou a população-alvo média anual de 94 pessoas, calculada pelo método epidemiológico a partir da incidência de leucemias (5,16 por 10 mil habitantes), da proporção de LMC (15%), da taxa de diagnóstico em fase crônica (90%) e da proporção de pacientes com alto risco Sokal (28%). Em comparação com Imatinibe e em cenário em que todos os pacientes da população-alvo recebem Nilotinibe em primeira linha desde o primeiro ano, o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi de R\$ 621.374,00 em um horizonte temporal de cinco anos, ou seja, cerca de R\$ 124.275,00 por ano.

### **CAPACIDADE INSTALADA**

Trata-se de medicamento com via de administração oral, de uso domiciliar. Nesse sentido, não há questões de capacidade instalada a serem analisadas no âmbito da Saúde Suplementar.

### **ANÁLISE TÉCNICA**

As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança do Nilotinibe para tratamento da LMC em fase crônica recém-diagnosticada com escore Sokal de alto risco é baseada em estudos clínicos randomizados, de fase 3, com nível de evidência moderada. Para este grupo de pacientes, as evidências indicam superioridade do Nilotinibe em comparação ao Imatinibe para o desfecho primário de eficácia dos estudos, a resposta molecular maior (RMM) aos 12 meses. O estudo ENESTnd evidenciou um aumento da RMM para pacientes com risco Sokal alto tratados com Nilotinibe 300mg ou Nilotinibe 400mg de 41% e 32%, respectivamente, quando comparado ao imatinibe, 17% de RMM. O Nilotinibe

também demonstrou superioridade ao Imatinibe em relação a outros desfechos de eficácia, tais como resposta citogenética completa (RCC), sobrevida livre de progressão e sobrevida global. O estudo ENESTnd (n=846) evidenciou uma RCC para pacientes com Sokal de alto risco, após um tempo de seguimento de 12 meses, de 74% (Nilotinibe 300 mg) versus 63% (Nilotinibe 400 mg) versus 49% (Imatinibe). Adicionalmente, foi evidenciado aumento de sobrevida livre de progressão de 86,2% (Nilotinibe 300mg), 90% (Nilotinibe 400mg) quando comparado com imatinibe (82,6%) e de sobrevida global de 88,8% (Nilotinibe 300 mg) 91,5% (Nilotinibe 400 mg) versus 84,2% (imatinibe), após um tempo de seguimento de 5 anos.

Não foram observadas diferenças no perfil de qualidade de vida relacionado a terapia com Nilotinibe ou Imatinibe. Não há informações de qualidade de vida especificamente relacionadas ao grupo com score Sokal de alto risco. Não foram encontrados dados sobre eventos adversos especificamente relacionados ao grupo de pacientes com escore Sokal de alto risco, no entanto, as evidências apontam para boa tolerabilidade do Nilotinibe. Imatinibe e Nilotinibe parecem possuir perfis de eventos adversos distintos.

Considerando os ganhos nos desfechos de eficácia do Nilotinibe em comparação ao Imatinibe, a incorporação do Nilotinibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde representaria uma opção de tratamento de primeira linha para pacientes com LMC em fase crônica recém-diagnosticada com escore Sokal de alto risco, ou seja, pacientes que tem pior prognóstico e menor probabilidade de responder a Imatinibe em 1ª linha.

## PARTICIPAÇÃO SOCIAL

### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 10

Data: 08/01/2020

Vídeos das apresentações: <https://www.youtube.com/watch?v=8W4crHcvYGY&list=PLiEVR51iPY-k1o-uzs4TYBT2SyDYRzQ>

#### Representante do proponente:

Paciente com escore Sokal alto tem pior prognóstico, são pacientes de alto risco, além de apresentarem menor probabilidade de responder a Imatinibe em 1ª linha. O medicamento proposto, Nilotinibe, é mais potente que o Imatinibe (tecnologia alternativa disponível no Rol), aumentando a probabilidade de atingir a resposta molecular profunda, o que reduz a probabilidade de progressão da doença. 30% dos pacientes com risco Sokal alto progridem em 18 meses. A mortalidade é alta com a progressão da doença. O objetivo do tratamento é manter os pacientes em fase crônica, a progressão deve ser evitada. A população alvo é restrita e bem definida. Os estudos científicos selecionados demonstraram que o Nilotinibe apresentou taxas mais elevadas de resposta molecular maior em comparação ao Imatinibe e maior eficácia do Nilotinibe para pacientes com risco Sokal alto. O perfil de segurança de Nilotinibe é semelhante ao conhecido com Imatinibe. Qualidade da evidência é moderada, com baixo risco de viés. Com recomendações positivas emitidas por agências internacionais de ATS.

O demandante apresentou uma análise de custo efetividade considerando os preços CMED + 18% e na análise de impacto orçamentário foi demonstrado que a partir do 4º ano de previsão o uso do Nilotinibe gera economia para o sistema ao considerar a possibilidade de descontinuação de tratamento.

#### Representante da UNIMED Brasil:

Benefício marginal em sobrevida global (não significativa, análise de subgrupo), para uma dose não aprovada para primeira linha. Maior toxicidade e maior custo em comparação ao Imatinibe. Não comparado a possibilidade de aumentar a dose do Imatinibe. Faltam estudos que avaliem desfechos clínicos relevantes (SG, qualidade de vida), em pacientes com Sokal alto, na dose em que o medicamento é indicado em bula. Afirma que os resultados apresentam um grau de incerteza muito elevado que justifique o custo apresentado. NICE condicionou a incorporação do medicamento à redução de custo.

## RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

### NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

#### RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:

Recomendar a incorporação no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde do medicamento antineoplásico oral Nilotinibe, para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica recém-diagnosticada, com escore Sokal de alto risco.”

## DOCUMENTOS VINCULADOS

- 1- Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Nilotinibe no tratamento de primeira linha em paciente com leucemia mieloide crônica (LMC) Ph+ em fase crônica, recém diagnosticados, com escore Sokal de alto risco.