

**Tasigna® (nilotinibe) no tratamento  
de pacientes com leucemia mieloide  
crônica (LMC) na fase crônica  
recém-diagnosticados, com escore  
Sokal de alto risco**

---

Revisão sistemática de eficácia e  
segurança

**2019**


# SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	4
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
RESUMO EXECUTIVO .....	8
<b>1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA</b>	<b>18</b>
1.1 Visão geral da doença .....	18
1.2 Epidemiologia .....	18
1.3 Etiologia.....	19
1.4 Prognóstico.....	19
1.5 Diagnóstico.....	20
1.6 Classificação .....	21
1.7 Abordagem terapêutica .....	21
1.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	21
1.7.2 Monitoramento da resposta ao tratamento .....	25
1.7.3 Limitações com o tratamento atual .....	26
<b>2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....</b>	<b>28</b>
2.1 Posologia e modo de administração.....	29
2.2 Mecanismo de ação.....	29
2.3 Preço do medicamento.....	29
<b>3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>30</b>
3.1 Questão do estudo .....	30
3.1.1 Intervenção.....	30
3.1.2 População .....	30
3.1.3 Comparação.....	30
3.2 Estratégia de busca .....	31
3.2.1 Fontes de dados.....	31

3.2.2	Vocabulário controlado .....	31
3.3	Crítérios de seleção e exclusão dos artigos .....	39
3.4	Crítérios de qualidade .....	40
3.4.1	Avaliação crítica .....	40
3.4.2	Qualidade da evidência .....	40
3.5	Resultados da busca realizada .....	43
3.5.1	Seleção dos artigos .....	43
3.5.2	Descrição dos estudos selecionados .....	44
3.5.3	Análise da qualidade da evidência.....	68
3.5.4	Resumo das principais características e relevância dos estudos incluídos. 70	
3.6	Outras evidências científicas .....	74
4	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	76
5	REFERÊNCIAS .....	80
	<b>ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....</b>	<b>87</b>
	<b>ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE .....</b>	<b>88</b>
	<b>ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....</b>	<b>89</b>
	<b>ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....</b>	<b>91</b>
	<b>ANEXO 5. CARTAS DE ENDOSSO.....</b>	<b>93</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AMB	Associação Média Brasileira
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
EAs	Eventos adversos
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-Leu	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	<i>Hibridização in situ por fluorescência</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
ICMS	Imposto sob a circulação de mercadorias e serviços
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LMC	Leucemia mieloide crônica
MTC	<i>Mixed-treatment comparison</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PF18%	Preço fábrica com 18% de ICMS
Ph	Philadelphia
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCC	Resposta citogenética completa
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RHC	Resposta hematológica completa
RM4,5	Resposta molecular profunda
RMC	Resposta molecular completa
RMM	Resposta molecular maior
RR	Risco relativo
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde
SLP	Sobrevida livre de progressão



SSS      Sistema suplementar de saúde

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Recomendações de tratamento para pacientes com LMC em fase crônica em primeira, segunda e nas linhas de tratamento subsequentes. Baccarani, 2013 <sup>19</sup> .....	24
Tabela 2. Avaliação de resposta. Adaptado de Hochhaus, 2017 <sup>17</sup> .....	26
Tabela 3. Características do nilotinibe. Bula <sup>33</sup> .....	28
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO. ....	30
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	32
Tabela 6. Estratégias de busca.....	37
Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.....	44
Tabela 8. Desfechos em 5 anos de acordo com o grupo de risco Sokal. Hochhaus 2016 <sup>27</sup> .....	54
Tabela 9. Análise exploratória de desfechos em 5 anos de acordo com os níveis de <i>BCR-ABL</i> <sup>IS</sup> em 3 meses de tratamento. Hochhaus 2016 <sup>27</sup> .....	56
Tabela 10. Eventos adversos por grupo de tratamento. Adaptado de Hochhaus 2016 <sup>27</sup> . .....	58
Tabela 11. RMM em 12 meses. Wang 2015 <sup>42</sup> .....	61
Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência. ....	69
Tabela 13. Estudos clínicos incluídos para análise. ....	70
Tabela 14. Resultados clínicos entre os grupos de tratamento com nilotinibe <i>versus</i> imatinibe em acompanhamento de seis anos. Hochhaus 2015 <sup>44</sup> .....	74

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Opções de tratamento para pacientes com LMC em fase crônica. Hochhaus 2017 <sup>17</sup> .	23
Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014 <sup>41</sup> .	42
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.	43
Figura 4. Taxa de RMM em 3, 6, 9 e 12 meses. Saglio, 2010 <sup>11</sup> .	46
Figura 5. Taxa de RCC em 6 e 12 meses. Saglio, 2010 <sup>11</sup> .	47
Figura 6. Estimativas de Kaplan-Meier do tempo até progressão para fase acelerada ou blástica. Saglio 2010 <sup>11</sup> .	48
Figura 7. Níveis de BCR-ABL em 3 meses a partir do início do tratamento na população avaliável, de acordo com os escores de risco Sokal. Hughes 2014 <sup>31</sup> .	50
Figura 8. Taxa de RMM cumulativa de acordo com o período de acompanhamento. Hochhaus, 2016 <sup>27</sup> .	53
Figura 9. Sobrevida livre de progressão em pacientes com escore Sokal de alto risco em cada braço do estudo. Hochhaus 2016 <sup>27</sup> .	55
Figura 10. Sobrevida global em pacientes com escore Sokal de alto risco em cada braço do estudo. Hochhaus 2016 <sup>27</sup> .	56
Figura 11. Incidência cumulativa de RMM. Wang 2015 <sup>42</sup> .	62
Figura 12. Taxas de respostas moleculares cumulativas para RMM, RM <sup>4</sup> e RM <sup>4,5</sup> na população de análise molecular (n=1052). Hochhaus, 2016 <sup>43</sup> .	66
Figura 13. Taxas de RM <sup>4</sup> cumulativas em pacientes de acordo com escore de risco Sokal e EUTOS. Hochhaus 2016 <sup>43</sup> .	67



## RESUMO EXECUTIVO

### Introdução e justificativa:


A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia de células-tronco clonais caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), o produto de uma translocação recíproca que justapõe o oncogene c-ABL1 no cromossomo 9q34 e o gene BCR no cromossomo 22q11. A proteína de fusão BCR-ABL resultante desregula a atividade da tirosina quinase, acarretando a proliferação descontrolada na linhagem granulocítica. Pode ser classificada, segundo suas características clínicas e laboratoriais, em três fases: crônica, acelerada e blástica. A fase acelerada assume perfil agressivo, como o aumento de blastos circulantes, difícil controle da contagem sanguínea, ou anormalidades citogenéticas adicionais, que culminam com a crise blástica terminal, onde blastos mieloides ou linfoides proliferam incontrolavelmente, similar à leucemia aguda. Os sintomas iniciais da LMC podem incluir letargia, perda de peso, sangramento anormal, suores, anemia ou esplenomegalia.

A LMC é a doença mieloproliferativa mais comum, representando de 15 a 20% de todas as leucemias. Nos Estados Unidos, estimou-se 8.430 novos casos de LMC em 2018, com 1.090 mortes. Segundo dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) de 2011 a 2015, a incidência anual de LMC foi estimada em 1,5 casos/100.000 pessoas, atingindo principalmente a população idosa, com diagnóstico na idade média de 65 anos. Ainda neste período, estimou-se que 21,4% dos novos casos ocorreram em pacientes entre 65 e 74 anos, e apenas 2,1% na população com menos de 20 anos.

No Brasil, de acordo com a última estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam-se 5.940 novos casos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a uma taxa de incidência estimada de 5,75 e 4,56 casos novos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente. Sabe-se que cerca de 15% das leucemias são LMC, portanto a incidência estimada seria de aproximadamente 0,77 a cada 100 mil por ano no Brasil.

A mediana da idade de apresentação da doença é de aproximadamente 50 anos, entretanto dados brasileiros indicam que a apresentação da doença varia de 40 a 46 anos, representando, portanto, uma redução de dez anos na mediana de idade ao diagnóstico quando comparada aos dados reportados em estudos internacionais.






O diagnóstico de LMC requer a demonstração da presença do cromossomo 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. Para isso, pode-se realizar exame citogenético, FISH ou método molecular (RT-PCR), em pacientes com leucocitose (e ocasionalmente trombocitemia) persistente. Hibridização in situ ou FISH para BCR-ABL deve ser realizado quando não for possível estabelecer o diagnóstico por cariótipo ou RT-PCR.

O objetivo do tratamento da LMC consiste na diminuição da proporção de células anormais e no controle da proliferação exacerbada da linhagem mieloide. As opções de tratamento para a LMC incluem medicamentos antineoplásicos, inibidores de tirosina quinase (TKI do inglês, tyrosine kinase inhibitors) e quimioterapia, sendo o transplante alogênico a única alternativa com potencial curativo.

Os resultados terapêuticos devem ser avaliados pelos critérios de resposta hematológica (RH), citogenética (RC) e molecular (RM). O objetivo principal da terapia com TKI é atingir uma RCC em 12 meses após o início da terapia e prevenir a progressão da doença para a fase acelerada ou blástica. A resposta hematológica completa (RHC) ocorre quando a contagem de células sanguíneas retorna ao normal, não há células imaturas no sangue e o baço apresenta tamanho normal. Uma resposta hematológica parcial ocorre quando houve alguma melhora, mas ainda existem sinais e sintomas da LMC. A resposta citogenética é baseada em testes da medula óssea, que podem ser realizados com citogenética ou hibridização in situ por fluorescência (FISH). A resposta citogenética completa (RCC) ocorre quando não há células com o cromossomo Ph na medula óssea. A resposta molecular (RM) é baseada nos resultados do exame *Real-time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) na medula óssea ou no sangue. Na resposta molecular completa (RMC), o RT-PCR não detecta o gene BCR-ABL no sangue do paciente.


Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o mesilato de imatinibe é o tratamento recomendado em primeira linha. Deve ser iniciado o mais precocemente possível, após o diagnóstico de LMC ou após falha ao tratamento com interferon. Já a Diretriz da Associação Médica Brasileira (AMB) preconiza o uso de nilotinibe e dasatinibe, considerando ser mais eficaz do que o imatinibe no tratamento em primeira linha de pacientes com LMC em fase crônica nos desfechos de resposta molecular (RM), citogenética e hematológica, bem como em relação à progressão da doença.



Imatinibe foi o primeiro inibidor da tirosina quinase BCR-ABL e é um tratamento efetivo para a LMC cromossomo Ph-positivo (Ph+). Apesar dos efeitos positivos, estima-se que entre 25 a 30% dos pacientes que utilizam o medicamento o descontinuam em até 12 meses por não apresentarem resposta adequada e/ou apresentarem EAs intoleráveis, necessitando de uma segunda linha de tratamento. Após cinco anos com imatinibe, essa taxa pode aumentar para entre 40 a 50% dos pacientes. Apesar de uma taxa de SG de mais de 83% em 10 anos de acompanhamento do estudo IRIS, as taxas de respostas profundas (RMM, RM4 e RM<sub>4,5</sub>) foram baixas na maioria dos pacientes tratados com imatinibe. Respostas moleculares precoces e profundas têm demonstrado estar relacionadas às maiores taxas de SG em longo prazo, conceito este consensuado em diversas publicações e diretrizes.

Na LMC, diversos modelos de predição de risco são utilizados, com o objetivo de estratificar os pacientes para o risco de progressão de doença e estimar a probabilidade de resposta ao tratamento, que acabam por auxiliar nas decisões terapêuticas. Os modelos de predição de risco mais utilizados na LMC são o Sokal, Hasford, e EUTOS. Esses modelos geram uma pontuação, onde as mais elevadas representam menores propensões de alcançar resposta citogenética completa (RCC) e resposta molecular maior (RMM), além de apresentarem maiores chances de progressão para as fases acelerada e blástica, mais agressivas. Quando se considera o modelo Sokal de estratificação de risco, estimam-se que 37% dos pacientes com LMC avaliados apresentem escore Sokal de baixo risco, 36% de risco intermediário, e 28% dos pacientes apresentem escore Sokal de alto risco.

Estudos têm demonstrado que o nilotinibe é superior ao imatinibe na obtenção das respostas molecular, citogenética e hematológica. Entretanto, o imatinibe é preferido na prática clínica porque representa uma abordagem mais conservadora de tratamento, onde, na ocasião de falha ao imatinibe, ainda existam alternativas de tratamento, sendo elas representadas pelos inibidores de tirosina quinase de gerações mais novas. Isto porque o objetivo do tratamento é evitar a progressão da doença para as fases mais agressivas, onde não há tratamento efetivo disponível. Entretanto, o paciente com LMC que apresenta um risco Sokal alto tem baixa probabilidade de responder ao imatinibe e, desta forma, poderia se beneficiar precocemente da maior eficácia do nilotinibe quando comparado ao imatinibe. Portanto, os pacientes com risco Sokal alto representam, de fato, a parcela da população que realmente se beneficiaria com o uso de nilotinibe em primeira linha na prática clínica.



Tasigna® (nilotinibe) é um inibidor de segunda geração de alta afinidade para o domínio ABL quinase, atuando como um inibidor competitivo 10 a 50 vezes mais potente e seletivo do que o imatinibe. A dose recomendada de Tasigna® (nilotinibe) é de 150 mg administrada por via oral duas vezes ao dia, totalizando 300 mg nos pacientes com LMC na fase crônica.

Para demonstrar, com base em evidências científicas, o papel do tratamento com nilotinibe em primeira linha para pacientes com risco Sokal alto, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida. Além da sistematização das evidências, a viabilidade econômica da incorporação da tecnologia no cenário do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) foi avaliada por meio de um estudo de custo-efetividade e uma avaliação de impacto orçamentário.


## **REVISÃO SISTEMÁTICA:**

**Método:** Para a avaliação da eficácia e segurança do nilotinibe no tratamento da LMC Ph+ na fase crônica recém diagnosticada, em pacientes que apresentam alto risco Sokal, uma revisão sistemática da literatura, obedecendo a metodologia da Cochrane, também adotada pelo Ministério da Saúde, foi conduzida. Para tanto, uma questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO foi elencada, tendo sido definido como comparador o imatinibe.

A busca por evidências foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e as estratégias de busca foram construídas utilizando termos para caracterizar apenas a população e a intervenção, de modo a deixar a busca mais sensível. Para cada componente, termos indexadores de assunto e vocabulário controlado foram utilizados (Mesh para MEDLINE e DeCs para LILACS), bem como palavras sinônimas e variações de grafia.

A elegibilidade dos estudos foi avaliada em duas etapas, por dois revisores, de forma independente. Primeiramente, as citações foram triadas por meio da leitura do título e resumo, sendo excluídas as citações que claramente não preencheram os critérios de elegibilidade definidos pela questão de pesquisa. As citações que foram mantidas tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura de seus textos completos.

Os dados de interesse dos estudos elegíveis foram extraídos (características dos participantes, do estudo, dados de eficácia e segurança). Foram considerados os




desenhos revisões sistemática, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos de avaliação econômica. O risco de viés dos estudos avaliados por ferramentas validadas específicas para cada desenho de estudo (AMSTAR-2 para revisões sistemáticas, risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, Newcastle Ottawa e critérios de Drummond para estudos econômicos). A qualidade do corpo das evidências foi avaliada de acordo com os critérios do sistema GRADE.

**Resultados:** As buscas nas bases de dados resultaram na recuperação de 789 títulos. Após remoção das duplicatas e triagem das referências, 27 estudos tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura de texto completo. Os motivos da exclusão foram registrados nessa etapa e apresentados no fluxo de seleção dos artigos. Ao final, cinco publicações, referentes a 3 estudos, sendo 2 ensaios clínicos randomizados e um estudo observacional, foram incluídas na revisão sistemática.

O estudo pivotal ENESTnd, conduzido por Saglio e cols. e publicado em 2010, comparou nilotinibe 300mg e nilotinibe 400mg ao imatinibe 400mg no desfecho primário de proporção de pacientes que atingiram Resposta Molecular Maior (RMM) em 12 meses. O estudo teve uma randomização 1:1:1, estratificada de acordo com a pontuação no risco Sokal, e incluiu 846 pacientes em uma mediana de 14 meses de seguimento. Em 12 meses, na população total, a taxa de RMM foi significativamente maior em pacientes que receberam nilotinibe 300 mg (44%) ou nilotinibe 400 mg (43%) quando comparado com imatinibe (22%) ( $p < 0,001$  para ambas as comparações). Quando considerados apenas os pacientes com alto risco Sokal, população de interesse do presente relatório, as taxas de RMM em 12 meses foram de 41% no grupo tratado com 300 mg de nilotinibe, 32% no grupo tratado com 400 mg de nilotinibe e 17% no grupo que recebeu imatinibe. Dentre os demais desfechos avaliados pelo estudo e descritos em detalhe no corpo do relatório, destaca-se que a progressão para a fase acelerada ou crise blástica ocorreu em  $< 1\%$  nos grupos nilotinibe 300 e 400 mg e em 4% no grupo imatinibe, e que nenhum paciente que atingiu RMM progrediu para a fase acelerada ou blástica. Em relação à segurança, nilotinibe e imatinibe apresentam perfil de segurança satisfatório. As frequências de náuseas, diarreia, vômitos, espasmo muscular e edema de qualquer grau foram maiores em pacientes do grupo imatinibe e as frequências de rash, cefaleia, prurido e alopecia foram mais elevadas em ambos os grupos de nilotinibe quando comparadas ao grupo imatinibe.


De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados da Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. Nesse sentido, a



randomização e a garantia do sigilo da alocação foram adequadamente contemplados, sendo a alocação garantida por meio de sistema interativo de voz. Apesar do estudo ter sido aberto, os desfechos foram baseados em medidas objetivas, mensurados por meio de exames quantitativos, pouco passíveis de sofrerem influência por conta da ausência de esquema de cegamento. As análises foram feitas de acordo com o princípio de intenção de tratar e não houve relato seletivo de desfecho.

O estudo de Hugles e cols, de 2014, apresentou o seguimento de 4 anos do estudo ENESTnd e analisou a capacidade dos níveis de transcrição BCR-ABL aos 3 e 6 meses na predição da RMM, respostas moleculares profundas (RM4,5 e RM 4), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Os níveis de BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤10% foram alcançados em 86% dos pacientes com alto risco Sokal que receberam nilotinibe 300 mg; em 82% com nilotinibe 400 mg e em 44% dos pacientes que receberam imatinibe 400 mg. Para os níveis de BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤1%, foram alcançados, respectivamente, em 56,2%, 52,7% e 16,3%. Os pacientes com alto risco Sokal que receberam nilotinibe também apresentaram menores taxas de falha em alcançar a Resposta Molecular Precoce quando comparados aos pacientes em uso do imatinibe (respectivamente 14%, 18% e 56% no grupo nilotinibe 300mg, nilotinibe 400mg e imatinibe). As taxas de falha na Resposta Molecular Precoce (RMP) aos 3 meses foram mais altas entre pacientes com altos risco de Sokal no início do estudo. No entanto, pacientes com altos escores de risco Sokal foram muito mais propensos a obter RMP com nilotinibe do que com imatinibe, com falha de RMP observada em mais da metade (56%) dos pacientes com altos escores de risco Sokal no braço imatinibe versus 14% e 18% nos braços nilotinibe 300mg e 400mg. Taxas de falha na RMP também foram menores nos grupos nilotinibe em pacientes com escores de risco Sokal baixo e intermediário. Os dados de SLP e SG não foram estratificados de acordo com o risco Sokal nessa publicação.

O estudo de Hocchaus e cols., de 2016, apresentou os resultados de 5 anos de seguimento do estudo ENESTnd. Os desfechos avaliados em longo prazo incluíram taxa de Resposta Molecular Maior (RMM), Resposta Molecular 4 (RM<sup>4</sup> BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤0,01%), RM<sup>4,5</sup> (BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤0,0032%), progressão para fase acelerada ou crise blástica, sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e segurança. Nos pacientes com alto risco Sokal, a RM<sup>4,5</sup> foi alcançada em 44,9% dos pacientes recebendo nilotinibe 300mg, 42,3% dos pacientes recebendo nilotinibe 400mg e 23,1% nos pacientes recebendo imatinibe. A progressão para a fase blástica foi observada, respectivamente, em 9,0%, 5,1% e 14,1%. A SLP em 5 anos estimada foi de 86,2 meses no grupo



nilotinibe 300mg, 90,0 meses no grupo nilotinibe 400mg e 82,6 meses no grupo imatinibe. O respectivo para SG foi de 88,8, 91,5 e 84,2 meses. Os resultados observados de segurança, nos três braços do estudo ENESTnd, permaneceram consistentes com os reportados nas análises prévias.

Wang e cols., em 2015, publicaram os resultados do estudo ENESTChina, um ensaio clínico randomizado, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do nilotinibe 300 mg versus imatinibe 400 mg no tratamento de 267 pacientes chineses adultos com LMC Ph+ em fase crônica recém diagnosticada, sendo 16% destes com alto risco Sokal. O desfecho primário foi a taxa de RMM aos 12 meses. Como resultado, 38,1% dos pacientes com alto risco Sokal atingiram RMM em 12 meses com o uso de nilotinibe 300mg, comparado à 9,5% dos pacientes recebendo imatinibe, o que representa uma diferença absoluta de 28,6% (IC 95% 4,3-52,8). Os dados de segurança foram consistentes com os de outros estudos, embora não tenham sido apresentados de acordo com o risco Sokal. O estudo apresenta risco incerto de viés, já que os métodos para gerar a lista aleatória e garantir o sigilo de alocação não foram descritos. O estudo foi aberto, mas o desfecho mensurado foi objetivo, pouco passível de sofrer influência da ausência de esquema de cegamento.

Hochhaus et al., em 2016, reportaram resultados em 24 meses do estudo ENEST1st, um estudo clínico observacional, de braço único, aberto, multicêntrico, com o objetivo de investigar a eficácia e segurança de nilotinibe 300mg no tratamento de 1.089 pacientes recém diagnosticados com LMC Ph+ em fase crônica. O objetivo primário do estudo foi avaliar a proporção de pacientes que atingiram reposta molecular profunda (RM<sub>4</sub>) em 18 meses, o critério chave de elegibilidade para remissão livre de tratamento, objetivo estudado em diversos estudos. Como resultados, evidenciaram que a taxa de RM<sub>4</sub> em 18 meses foi de 38,4% (404 pacientes; IC 95%: 35,5% a 41,3%). As taxas cumulativas de RMM, RM<sub>4</sub> e RM<sub>4,5</sub> em 24 meses foram de 80,4% (846 pacientes), 55,2% (581 pacientes) e 38,6% (406 pacientes), respectivamente. A avaliação conforme o escore Sokal indicou que, em 24 meses, as taxas de RM<sub>4</sub> em pacientes com escores baixo, intermediário e alto foram de 44,7% (164/367 pacientes; IC 95%: 39,6% a 49,8%), 39,7% (157/395 pacientes; IC 95%: 34,9% a 44,6%) e 31,4% (60/191 pacientes; 24,8% a 38,0%), respectivamente. A SG estimada em 24 meses foi de 98,9% (IC 95%: 98,0% a 99,4%), com 13 mortes contabilizadas. Três pacientes progrediram para fase acelerada e três para crise blástica da LMC durante o tratamento, permanecendo os seis vivos no período de 24 meses. Aos 24 meses, a taxa estimada de sobrevida livre




de progressão para fase blástica com o tratamento foi de 99,4% (IC 95%, 98,7-99,7%). Com relação à segurança, *rash*, prurido e cefaleia foram os EAs não-hematológicos mais comuns. O estudo apresenta alto risco de viés, por se tratar de uma série de casos para inferir eficácia, além de não ter considerado nenhum ajuste de características de *baseline* para os achados nos pacientes.

**Avaliação da qualidade da evidência:** A qualidade da evidência foi avaliada como moderada para todos os desfechos reportados, por conta da presença de risco de viés nos estudos, especificamente porque o estudo ENESTnd e ENESTChina não apresentaram esquema de cegamento, porém os desfechos foram objetivos, pouco passíveis de sofrerem a influência do conhecimento acerca do tratamento recebido. Nos demais estudos, esses domínios estão adequadamente reportados. Houve consistência e precisão adequada dos achados entre os diferentes períodos de seguimento do estudo ENESTnd, bem como dos demais estudos que compuseram o corpo das evidências. Viés de publicação não pôde ser avaliado, dado o baixo número de estudos.

**Discussão e conclusões:** A eficácia clínica e a segurança de nilotinibe no tratamento de pacientes com diagnóstico recente de LMC em fase crônica cromossomo Ph+ com escore Sokal de alto risco foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos cinco estudos para compor a avaliação clínica, sendo dois ECR, duas subanálises do estudo ENESTnd e um estudo observacional de braço único.

O nilotinibe foi avaliado no estudo de fase III ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-newly diagnosed patients*), evidenciando maiores proporções de pacientes alcançando a RMM em 12 meses no grupo nilotinibe quando comparadas ao imatinibe, tanto na população total do estudo, quanto no estrato de pacientes com alto risco Sokal. Além disso, houve uma melhora no tempo até progressão da doença para a fase blástica/acelerada e maior proporção de pacientes atingiu respostas moleculares profundas (RM<sub>4</sub>, RM<sub>4,5</sub>) nos pacientes com alto risco Sokal. Esses achados foram consistentes em todos os estudos incluídos.

Nas duas últimas décadas, a introdução de inibidores da tirosina quinase (TKIs) revolucionou o tratamento da LMC. O imatinibe é o representante mais antigo da classe, com sua eficácia e segurança confirmada em seguimento de 10 anos do estudo IRIS, evidenciando uma mediana de sobrevida global estimada em 83%. Entretanto, quando os pacientes foram estratificados de acordo com o risco Sokal, os resultados não se mantiveram consistentes, e a SG em 10% observada foi de 69%. Nos estudos avaliando





o nilotinibe, esse padrão de resposta inferior no estrato de mais alto risco não foi observado, e os pacientes com risco Sokal intermediário ou alto tratados com nilotinibe apresentaram taxas mais altas de respostas (RMM, RM4 e RM<sub>4,5</sub>) e menor progressão para as fases aceleradas e crises blásticas quando comparado aos pacientes que receberam imatinibe.

Ainda que o imatinibe tenha sua efetividade reconhecida no tratamento da LMC, uma proporção importante de pacientes ainda progride para as fases mais agressivas da doença quando em terapia com imatinibe, sendo as causas mais frequente as mutações pontuais no domínio ABL quinase. Dessa forma, até 50% dos pacientes descontinuaram o tratamento por não apresentarem resposta adequada e/ou apresentarem EAs intoleráveis, necessitando de uma segunda linha de tratamento. Portanto, alternativas de tratamento com resultados mais consistentes são altamente desejáveis.

Outro achado importante em relação ao nilotinibe foi evidenciado na publicação referente ao seguimento de 4 anos do estudo ENESTnd, que confirmou o forte valor preditivo de alcançar níveis de BCR-ABL < 10% em 3 meses (RMP) para desfechos subsequentes da doença, tais como evolução para fase acelerada ou crise blástica, evidenciando que as taxas de resposta molecular, SLP e SG foram menores em pacientes com falha na RMP quando comparados aos pacientes que alcançaram RMP. Tal critério já é reconhecido por grupos especialistas da área, como o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), sendo critério para modificação do tratamento. Estudos independentes, como o Therapeutic Intensification in De Novo Leukemia (TIDEL), corroboram esses achados. Esse achado ganha ainda mais importância porque o próprio estudo ENESTnd evidenciou uma menor porcentagem de pacientes com falha de EMR no braço do nilotinibe quando comparado ao imatinibe. Especificamente nos pacientes com alto risco Sokal, a falha de RMP foi observada em mais da metade (56%) desses pacientes no braço imatinibe versus 14% e 18% nos braços com nilotinibe 300mg e 400mg, respectivamente.

Os iTQs de primeira e segunda geração compartilham inúmeros efeitos colaterais de todas as classes, incluindo mielossupressão, erupção cutânea, mialgia / artralgia, retenção de líquidos e toxicidade hepática. Nos estudos considerados, as taxas de EAs de grau 3/4, EAs graves e EAs que levaram à descontinuação do tratamento em estudo foram semelhantes com o uso de nilotinibe 300 mg e imatinibe, o que demonstra um perfil tolerável de eventos com o uso de nilotinibe.





Desta forma, diante do discutido, conclui-se que o nilotinibe é a opção terapêutica mais adequada para tratar os pacientes com LMC recém diagnosticados em fase crônica que apresentam alto risco Sokal, sendo a melhor opção terapêutica para esses pacientes, que apresentam respostas subótimas com o uso do tratamento padrão com imatinibe, e que realmente poderiam se beneficiar com o nilotinibe em primeira linha de tratamento.



# 1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

## 1.1 Visão geral da doença

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<sup>1</sup>.

As leucemias também podem ser classificadas de acordo com o tipo celular de origem. Quando os linfócitos são afetados é denominada linfóide, linfocítica ou linfoblástica. Se as células mieloides são afetadas, a leucemia é denominada mieloide ou mieloblástica<sup>1</sup>.


A leucemia mieloide crônica (LMC), subtipo de interesse deste dossiê, é uma doença mieloproliferativa caracterizada pelo acúmulo excessivo de células mieloides de aparência normal. Os sintomas iniciais da LMC podem incluir letargia, perda de peso, sangramento anormal, suores, anemia ou esplenomegalia<sup>2</sup>.

## 1.2 Epidemiologia

A incidência geral da leucemia tem aumentado lentamente no decorrer dos anos. De 2004 a 2013, as taxas aumentaram em aproximadamente 2% ao ano. O *National Cancer Institute* (NCI), estimou 24.500 mortes por leucemias em 2017 nos Estados Unidos<sup>3</sup>.

De acordo com a última estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam-se, para o Brasil, 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a uma taxa de incidência estimada de 5,75 e 4,56 casos novos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente<sup>4</sup>.

A LMC é a doença mieloproliferativa mais comum, representando de 15 a 20% de todas as leucemias<sup>5</sup>. Nos Estados Unidos, estimou-se 8.430 novos casos de LMC em 2018, com 1.090 mortes<sup>6</sup>. Segundo dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results*



(SEER) de 2011 a 2015, a incidência anual de LMC foi estimada em 1,8 casos/100.000 pessoas, atingindo principalmente a população idosa, com diagnóstico na idade média de 65 anos. Ainda neste período de tempo, estimou-se que 21,4% dos novos casos tenham ocorrido em pacientes entre 65 e 74 anos, e apenas 2,1% na população <20 anos<sup>6</sup>.

No Brasil, segundo o Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA-SUS), foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia para LMC no adulto em 2012, revelando uma prevalência anual de cerca de 10.125 casos<sup>2</sup>.

A mediana da idade de apresentação da doença é de aproximadamente 50 anos, entretanto dados brasileiros indicam que a apresentação da doença varia de 40 a 46 anos, apresentando, portanto, uma diferença de idade dez anos mais baixa do que a reportada em estudos internacionais<sup>2</sup>.


### 1.3 Etiologia

A LMC é caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), resultante de uma translocação cromossômica recíproca entre o oncogene *ABL* no cromossomo 9 e o *BCR* no cromossomo 22. A oncoproteína BCR-ABL apresenta atividade aumentada de tirosina quinase, que conduz a uma desregulação no ciclo celular e afeta a diferenciação e o reparo do DNA, resultando em proliferação aumentada, resistência a apoptose e alteração nas propriedades de adesão e, eventualmente conduz a transformação em células malignas. A proteína quinase desregulada está associada ao desenvolvimento da LMC e tem se tornado alvo primário para o tratamento dessa doença<sup>7,8</sup>.

### 1.4 Prognóstico

Na LMC são descritos vários índices prognósticos com o intuito de auxiliar nas decisões terapêuticas e tentar estratificar os pacientes<sup>5</sup>. É descrito que pacientes com escores de risco mais elevados são menos propensos a atingir os marcos de resposta citogenética completa (RCC) e resposta molecular maior (RMM), além de apresentarem maiores chances de progressão para as fases acelerada e blástica, mais agressivas<sup>9</sup>.

Os escores de Hasford, Sokal e EUTOS são preditores prognósticos de pacientes com LMC. O escore Sokal considera o tamanho do baço em centímetros palpáveis abaixo da reborda costal esquerda, número de plaquetas, percentual de blastos e idade. Seu resultado <0,8 corresponde a pacientes com LMC de baixo risco, de 0,8 a 1,2 risco



intermediário e >1,2 alto risco<sup>10</sup>. De acordo com o estudo clínico de Saglio *et al.* 2010<sup>11</sup>, estima-se que 37% dos pacientes com LMC avaliados apresentaram escore Sokal de baixo risco, 36% de risco intermediário, e 28% dos pacientes apresentem escore Sokal de alto risco.

Já o escore Hasford considera a idade, percentual de eosinófilos, basófilos, número de plaquetas, tamanho do baço em centímetros e percentual de blastos, sendo de baixo risco quando o resultado for <780, risco intermediário entre 780 e 1.480 e alto risco >1.480<sup>10</sup>.

O escore EUTOS, por sua vez, se baseia apenas na contagem de basófilos e no tamanho do baço em centímetros palpáveis abaixo da reborda costal, sendo considerado baixo risco quando seu resultado é ≤87 e de alto risco quando >87<sup>12</sup>.

Os resultados de Jiang *et al.*, 2015<sup>13</sup>, que realizaram um estudo comparativo sobre o valor preditivo dos escores de risco Sokal, Hasford e EUTOS, apontam o escore de risco Sokal como superior na predição de desfechos de alta relevância como a sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida livre de eventos (SLE) em pacientes com LMC em fase crônica.

## 1.5 Diagnóstico

Cerca de 30 a 50% dos pacientes com LMC são assintomáticos e a doença é descoberta em exames físicos de rotina ou exames de sangue<sup>14</sup>.

O diagnóstico de LMC requer a demonstração da presença do cromossomo 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<sup>2</sup>.

O diagnóstico é realizado mais comumente durante a fase crônica de evolução indolente e início geralmente insidioso. Nesta fase, os sintomas resultam de anemia e esplenomegalia, incluindo fadiga, perda de peso, cefaleia, fraqueza, febre e suor noturno<sup>5,14</sup>.

De acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em oncologia, a fase crônica da LMC apresenta uma proporção de blastos inferior a 10% na medula óssea ou no sangue periférico e ausência de características de fase acelerada ou blástica<sup>2</sup>.



## 1.6 Classificação

A LMC é uma doença mieloproliferativa caracterizada pelo acúmulo excessivo de células mieloides de aparência normal<sup>2</sup>. Pode ser classificada, segundo suas características clínicas e laboratoriais, em três fases: crônica, acelerada e blástica<sup>7</sup>. A fase crônica é caracterizada por uma excessiva proliferação da linhagem mieloide, com intensa hiperplasia medular e capacidade de maturação das células, com duração média de 4 a 5 anos<sup>2,15</sup>. Posteriormente, em um período variável de tempo, ocorre a fase de transformação (acelerada), na qual a doença é de difícil controle e o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação, progredindo para uma leucemia aguda ou fase blástica<sup>8</sup>.

## 1.7 Abordagem terapêutica

O objetivo do tratamento da LMC consiste na diminuição da proporção de células anormais e no controle da proliferação exacerbada da linhagem mieloide. As opções de tratamento para a LMC incluem medicamentos antineoplásicos, inibidores de tirosina quinase (TKI do inglês, *tyrosine kinase inhibitors*) e quimioterapia, sendo o transplante alogênico a única alternativa com potencial curativo<sup>2</sup>.

O transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico é uma opção potencialmente curativa para pacientes com LMC, porém, em geral, poucos pacientes se encontram abaixo da idade considerada limite para um transplante (55–60 anos) e, destes, menos de um terço apresenta um parente compatível<sup>16</sup>.

### 1.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

#### Agências nacionais:

##### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde:**

Segundo o PCDT, a LMC pode ser tratada com hidroxiureia, alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina, TKIs (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico<sup>2</sup>.

A hidroxiureia é recomendada para citorredução temporária, podendo ser utilizada em todas as fases da LMC. A alfa-interferona é recomendada para controle da doença na fase crônica, em doentes que permanecem em remissão com o uso deste fármaco, ou

quando houver contraindicação ou falha terapêutica ao uso de TKI, e na impossibilidade ou contraindicação de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico<sup>2</sup>.

Com relação aos TKIs, o mesilato de imatinibe é o tratamento recomendado em primeira linha. Deve ser iniciado o mais precocemente possível, após o diagnóstico de LMC ou após falha ao tratamento com interferona. Seu uso é recomendado nas seguintes indicações<sup>2</sup>:

- Doentes recém-diagnosticados, sem tratamento prévio, inclusive candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico, enquanto aguardam a realização do transplante;
- Doentes em tratamento com outros medicamentos (alfa-interferona isolada ou em associação com citarabina) que não atingiram resposta citogenética/molecular completa ou que não toleraram o tratamento com interferona (toxicidade clínica em grau 3 ou 4 e que perdure por mais de duas semanas);
- Doentes sem resposta hematológica ou com progressão hematológica durante o tratamento com alfa-interferona;
- Doentes que apresentam recidiva citogenética/molecular ou hematológica após transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico, quando a infusão de linfócitos do doador for inapropriada, impossível ou ineficaz; ou
- Doentes que evoluam para fase de transformação ou blástica durante o tratamento com alfa-interferona ou após transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico.

#### **Associação Médica Brasileira:**

Segundo a Diretriz da Associação Médica Brasileira (AMB), o uso de nilotinibe e dasatinibe é mais eficaz do que o imatinibe no tratamento em primeira linha de pacientes com LMC em fase crônica nos desfechos de resposta molecular (RM), citogenética e hematológica, bem como em relação à progressão da doença<sup>10</sup>.

#### **Agências internacionais:**

##### ***European Society of Medical Oncology***

Em primeira linha de tratamento para pacientes com LMC em fase crônica, o *guideline* da *European Society of Medical Oncology* (ESMO), publicado em 2017, recomenda que sejam utilizados imatinibe no regime de 400 a 800 mg/dia, nilotinibe no regime de 300

22

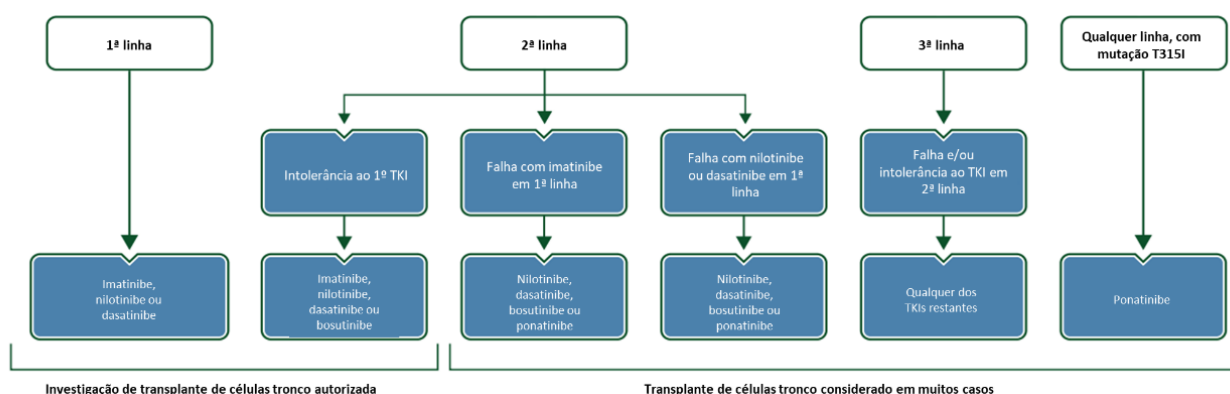
#### **CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

mg duas vezes ao dia, ou dasatinibe 100 mg/dia, sendo a escolha entre os TKIs feita com base nos objetivos do tratamento, idade e comorbidades do paciente, e perfil de eventos adversos (EAs)<sup>17</sup>.

Caso ocorra intolerância ao TKI escolhido ou falha na primeira linha de tratamento, é escolhido outro TKI para segunda linha de tratamento, incluindo bosutinibe 400 mg/dia, avaliando-se a possibilidade de transplante (Figura 1)<sup>17</sup>.

Na presença da mutação *T315I*, resistente a todos os outros TKIs, é recomendado o tratamento com o TKI de terceira geração ponatinibe 45mg/dia. Este também pode ser utilizado após falha de outros TKIs em pacientes sem a mutação *T315I*, porém deve-se ter cautela devido ao risco de toxicidades graves e eventos trombóticos<sup>17</sup>.



**Figura 1. Opções de tratamento para pacientes com LMC em fase crônica. Hochhaus 2017<sup>17</sup>.**

### ***National Comprehensive Cancer Network:***

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda que o tratamento de paciente com LMC em fase crônica seja realizado com TKIs. O uso de imatinibe, nilotinibe, bosutinibe ou dasatinibe é recomendado como primeira linha de tratamento para pacientes com LMC na fase crônica que apresentam escores de risco baixo, intermediário ou alto. Para pacientes com risco intermediário ou alto, nilotinibe 300 mg, bosutinibe 400 mg ou dasatinibe 100 mg apresentam categoria 1 de recomendação, enquanto imatinibe é considerado como categoria 2A<sup>18</sup>.

## European LeukemiaNet:

A *European LeukemiaNet* (ELN) recomenda imatinibe, nilotinibe e dasatinibe como primeira linha de tratamento para a fase crônica da LMC. Ainda, segundo a recomendação, essas três TKIs também podem ser usadas como segunda linha ou como linhas posteriores, em doses aumentadas ou padrão (Tabela 1)<sup>19</sup>.

**Tabela 1. Recomendações de tratamento para pacientes com LMC em fase crônica em primeira, segunda e nas linhas de tratamento subsequentes. Baccarani, 2013<sup>19</sup>.**

Primeira linha de tratamento	Tratar com imatinibe, nilotinibe ou dasatinibe.  Transplante alogênico de células-tronco da medula óssea para pacientes e irmãos histocompatíveis (tipo HLA compatível) apenas em caso de alertas no <i>baseline</i> (alto risco).
Segunda linha de tratamento, intolerância ao TKI de primeira linha	Tratar com qualquer um dos outros TKIs aprovados em primeira linha (imatinibe, nilotinibe ou dasatinibe).
Segunda linha de tratamento, falha com imatinibe em primeira linha	Tratar com dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe ou ponatinibe.  Transplante alogênico de células-tronco da medula óssea para pacientes e irmãos histocompatíveis (tipo HLA compatível).
Segunda linha de tratamento, falha com nilotinibe em primeira linha	Tratar com dasatinibe, bosutinibe ou ponatinibe.  Transplante alogênico de células-tronco da medula óssea para pacientes e irmãos histocompatíveis (tipo HLA compatível).  Procurar por um doador de células-tronco sem relação de parentesco.
Segunda linha de tratamento, falha com dasatinibe em primeira linha	Tratar com nilotinibe, bosutinibe ou ponatinibe.  Transplante alogênico de células-tronco da medula óssea para pacientes e irmãos histocompatíveis (tipo HLA compatível).  Procurar por um doador de células-tronco sem relação de parentesco.
Terceira linha de tratamento, falha e/ou intolerância aos TKIs em segunda linha	Tratar com qualquer um dos TKIs remanescentes.  O transplante alogênico de células-tronco é recomendado para todos os pacientes elegíveis.



Qualquer linha de tratamento, com mutação  
T351I

Ponatinibe.

Transplante alogênico de células-tronco da medula óssea para pacientes e irmãos histocompatíveis (tipo HLA compatível).

Procurar por um doador de células-tronco sem relação de parentesco.

TKI: *tyrosine kinase inhibitor*; HLA: *human leukocyte antigen*.

### 1.7.2 Monitoramento da resposta ao tratamento

Os resultados terapêuticos devem ser avaliados pelos critérios de resposta hematológica, citogenética e molecular. O objetivo principal da terapia com TKI é atingir uma RCC em 12 meses após o início da terapia e prevenir a progressão da doença para a fase acelerada ou blástica<sup>20</sup>.

A resposta hematológica é baseada na contagem das células sanguíneas por leucograma e normalmente ocorre nos três primeiros meses de tratamento. A resposta hematológica completa (RHC) ocorre quando a contagem de células sanguíneas retorna ao normal, não há células imaturas no sangue e o baço retorna ao tamanho normal. Uma resposta hematológica parcial ocorre quando houve alguma melhora, mas ainda existem sinais e sintomas da LMC. A contagem de leucócitos é menor do que a metade do padrão anterior ao tratamento, e/ou o baço permanece aumentado, mas diminui em tamanho<sup>21</sup>.

A resposta citogenética é baseada em testes da medula óssea, que podem ser realizados com citogenética ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). A RCC ocorre quando não há células com o cromossomo Ph na medula óssea<sup>21</sup>.

A RM é baseada nos resultados do *Polymerase Chain Reaction* (PCR) na medula óssea ou no sangue. Na resposta molecular completa (RMC), o PCR não detecta o gene *BCR-ABL* no sangue do paciente<sup>21</sup>.

Os níveis de RM mais profundos para pacientes com LMC na fase crônica, definidos como objetivos de tratamento pelo NCCN e pelo ELN são a resposta citogenética e RMM, respectivamente (Tabela 2)<sup>17,22</sup>.

**Tabela 2. Avaliação de resposta. Adaptado de Hocchaus, 2017<sup>17</sup>.**

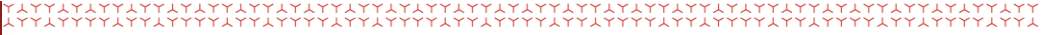

Resposta citogenética	
<b>Completa</b>	Sem metáfase Ph+ por análise de banda cromossômica, ou < 1% <i>BCR-ABL</i> + núcleos por iFISH em ≥ 200 células
<b>Parcial</b>	1% a 35% metáfases Ph+ por análise de banda cromossômica
<b>Menor</b>	36% a 65% metáfases Ph+ por análise de banda cromossômica
<b>Mínima</b>	66% a 95% metáfases Ph+ por análise de banda cromossômica
<b>Ausente</b>	> 95% metáfases Ph+ por análise de banda cromossômica
Resposta molecular	
<b>RMM</b>	Nível de transcritos <i>BCR-ABL</i> ≤ 0,1% na Escala Internacional
<b>RM profunda:</b>	
<b>RM<sup>4</sup></b>	Nível de transcritos <i>BCR-ABL</i> ≤ 0,01% na Escala Internacional
<b>RM<sup>4,5</sup></b>	Nível de transcritos <i>BCR-ABL</i> ≤ 0,0032% na Escala Internacional

RM: resposta molecular; RMM: resposta molecular maior; iFISH: iFISH hibridização in situ por fluorescência aplicado a células em interfase; Ph: Philadelphia.

### 1.7.3 Limitações com o tratamento atual

Imatinibe foi o primeiro inibidor da tirosina quinase *BCR-ABL* e é um tratamento efetivo para a LMC cromossomo Ph-positivo (Ph+). Atualmente, este encontra-se disponível no rol de medicamentos antineoplásicos orais da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) com indicação para o tratamento da LMC Ph+ em fase crônica recém-diagnosticada.

No estudo *International Randomized Study of Interferon vs STI571*, o uso de imatinibe foi associado com taxa de resposta superior e melhora na SLP quando comparado com a terapia convencional anterior, interferon alfa mais dose baixa de citarabina<sup>23-25</sup>. Apesar dos efeitos positivos, estima-se que de 25 a 30% dos pacientes que utilizam o medicamento descontinuem o tratamento em até 12 meses por não apresentarem resposta adequada e/ou apresentarem EAs intoleráveis, necessitando de uma segunda linha de tratamento<sup>26,27</sup>. Após cinco anos com imatinibe, essa taxa pode aumentar para



40 a 50% dos pacientes<sup>27,28</sup>. Apesar de uma taxa de SG de mais de 80% em seis anos de acompanhamento do estudo IRIS, as taxas de respostas profundas (RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup>) foram baixas na maioria dos pacientes tratados com imatinibe<sup>24,29,30</sup>. Respostas moleculares precoces e profundas têm demonstrado maiores taxas de SG em longo prazo, tornando-se ponto em comum em diversas publicações e *guidelines*<sup>17,19,27,31</sup>.

Nesse contexto, observa-se a necessidade da melhoria do arsenal de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de primeira linha da LMC Ph+ em fase crônica, destacando-se o uso de inibidores BCR-ABL mais potentes como o Tasigna® (nilotinibe).

## 2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Tasigna® (nilotinibe) é um inibidor da tirosina quinase que foi aprovado em 2016 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes com LMC Ph+ em fase crônica recém-diagnosticada (Tabela 3)<sup>32,33</sup>. Em junho de 2010, o U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) concedeu aprovação acelerada ao nilotinibe para o tratamento de pacientes com LMC na fase crônica recém-diagnosticados com cromossomo Ph+<sup>34</sup>. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda, em seu *guideline* de 2016, o tratamento com nilotinibe para pacientes adultos com LMC Ph+ em fase crônica, em primeira linha, destacando seus benefícios clínicos superiores aos observados no tratamento com dose padrão de imatinibe para esta população<sup>35</sup>.

Em pacientes adultos com LMC Ph+ em fase crônica recém-diagnosticada, os EAs não hematológicos mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) são *rash*, prurido, cefaleia, náusea, fadiga, alopecia, mialgia e dor abdominal superior. Os EAs são de gravidade baixa a moderada, que ocorrem com baixa frequência ( $< 10\%$  e  $\geq 5\%$ ) e não requerem redução de dose, são obstipação, pele seca, astenia, câimbras musculares, diarreia, artralgia, dor abdominal, vômito e edema periférico<sup>33</sup>.

**Tabela 3. Características do nilotinibe. Bula<sup>33</sup>.**

Tipo	Medicamento
Nome do princípio ativo	Nilotinibe.
Nome comercial	Tasigna®.
Apresentação	Cápsula de 150 mg.
Forma de Administração	Via oral.
Composição	150 mg de nilotinibe (como cloridrato monoidratado).
Posologia	300 2 vezes ao dia.



## 2.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Tasigna® (nilotinibe) é de 300 mg administrada por via oral duas vezes ao dia em pacientes com LMC na fase crônica recém-diagnosticados<sup>33</sup>.

## 2.2 Mecanismo de ação

Tasigna® (nilotinibe) é um inibidor de segunda geração de alta afinidade da atividade de tirosina quinase do oncogene *BCR-ABL* desenvolvido para ser mais potente e seletivo do que o imatinibe<sup>36,37</sup>. Similarmente ao imatinibe, Tasigna® (nilotinibe) se liga a conformação inativa da tirosina quinase ABL, mas com uma ligação mais forte com a proteína ABL, resultando em uma inibição de BCR-ABL 10 a 50 vezes mais potente do que imatinibe e 10 a 20 vezes mais ativo em reduzir a autofosforilação de BCR-ABL<sup>38,39</sup>. Ensaios *in vitro* demonstraram que Tasigna® (nilotinibe) apresentou atividade em 32 de 33 linhas resistentes ao imatinibe e não apresentou atividade contra a mutação T315I<sup>38-40</sup>.

## 2.3 Preço do medicamento

O preço fábrica com 18% de ICMS de Tasigna® (nilotinibe) 150 mg (120 cápsulas) é de R\$ 11.574,97.

### 3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

#### 3.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de Tassigna® (nilotinibe) no tratamento da LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

**Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.**

P – População	Pacientes com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco.
I – Intervenção	Tassigna® (nilotinibe).
C – Comparação	Imatinibe.
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.  Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

**Pergunta:** O uso de Tassigna® (nilotinibe) no tratamento de pacientes com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco, é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao imatinibe?

##### 3.1.1 Intervenção

Tassigna® (nilotinibe).

##### 3.1.2 População

Consideraram-se os pacientes adultos com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco.

##### 3.1.3 Comparação

Imatinibe.

## 3.2 Estratégia de busca

### 3.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas que avaliaram o Tasigna® (nilotinibe) no tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco. As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de junho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### 3.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos de vocabulário controlado indexadores de assunto foram utilizados para cada base de dado especificamente (MeSH para as bases MEDLINE e Cochrane Library e DecS para a base LILACS) (Tabela 5). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.



**Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
BIBLIOTECA COCHRANE	(Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive)	(nilotinib)	-	-
PUBMED	("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Chronic Myelogenous" OR "Leukemia, Chronic Myeloid" OR "Leukemia, Granulocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Chronic" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive" OR "Myelocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Chronic Myelocytic" OR "Leukemias, Chronic Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias, Chronic" OR "Myelogenous Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemias, Chronic" OR	("4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide" [Supplementary Concept] OR "nilotinib" OR "Tasigna" OR "AMN107")	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]))	((Economics) OR ("costs and cost analysis" OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))





"Myelogenous Leukemia, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemia, Ph1 Positive" OR "Myelogenous Leukemias, Ph1-Positive" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myeloid" OR "Myeloid Leukemias, Chronic" OR "Myeloid Leukemia, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Ph1-Positive Myeloid" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Ph1 Positive" OR "Myeloid Leukemias, Ph1-Positive" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive" OR "Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Leukemias, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive" OR "Myeloid Leukemias, Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Granulocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Granulocytic Leukemias, Chronic" OR "Leukemia, Chronic

NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))



Granulocytic" OR "Leukemias, Chronic Granulocytic")				
LILACS	(chronic myeloid leukemia)	(nilotinib)	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de



Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud"  
OR "Health Care Costs" OR "Medical Care  
Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de  
Cuidados Médicos" OR "Custos de  
Tratamiento" OR "Costos de la Atención  
Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR  
mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos  
Directos de Servicios" OR "Direct Service  
Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR  
"Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR  
"Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de  
Saúde para o Empregador" OR "Costos de  
Salud para el Patrón" OR "Employer Health  
Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR  
"Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR  
"Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em  
Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health  
Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de  
Capital" OR "Capital Expenditures" OR  
"Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR  
"Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR  
"Economic Value of Life" OR "Valor  
Econômico da Vida" OR "Avaliação  
Econômica da Vida" OR "Evaluación  
Económica de la Vida" OR "Valor Económico  
de la Vida" OR "Valoración Económica de la  
Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR  
"Economía de la Enfermería" OR "Nursing  
Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR  
Farmacoeconomia OR "Economía  
Farmacéutica" OR "Pharmaceutical  
Economics" OR Pharmacoeconomics OR  
"Economia em Farmácia" OR "Economia da  
Farmácia" OR "Economia da Farmacologia"  
OR "Economia Farmacêutica" OR  
Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e  
Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees  
and Charges" OR charges OR price\$ OR  
preço OR preços OR Cobros OR Custos OR  
Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR  
Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



				"Budgetary Control" OR "Control Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CDR	(chronic myeloid leukemia)	(nilotinib)	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS

("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Chronic Myelogenous" OR "Leukemia, Chronic Myeloid" OR "Leukemia, Granulocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Chronic" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive" OR "Myelocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Chronic Myelocytic" OR "Leukemias, Chronic Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias, Chronic" OR "Myelogenous Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemias, Chronic" OR "Myelogenous Leukemia, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemia, Ph1 Positive" OR "Myelogenous Leukemias, Ph1-Positive" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myeloid" OR "Myeloid Leukemias, Chronic" OR "Myeloid Leukemia, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Ph1-Positive Myeloid" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Ph1 Positive" OR "Myeloid Leukemias, Ph1-Positive" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive" OR "Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Leukemias, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive" OR "Myeloid Leukemias, Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Granulocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Granulocytic Leukemias, Chronic" OR "Leukemia, Chronic Granulocytic" OR "Leukemias, Chronic Granulocytic") AND ("4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide" [Supplementary Concept] OR "nilotinib" OR "Tasigna" OR "AMN107") AND ((search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ((placebos[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 717 títulos.

▪ BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)

((("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Chronic Myelogenous" OR "Leukemia, Chronic Myeloid" OR "Leukemia, Granulocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Chronic" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive" OR

"Leukemia, Myeloid, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive" OR  
 "Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive" OR "Myelocytic Leukemia, Chronic" OR  
 "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia,  
 Chronic Myelocytic" OR "Leukemias, Chronic Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias,  
 Chronic" OR "Myelogenous Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelogenous Leukemia"  
 OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myelogenous" OR  
 "Myelogenous Leukemias, Chronic" OR "Myelogenous Leukemia, Ph1-Positive" OR  
 "Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myelogenous"  
 OR "Myelogenous Leukemia, Ph1 Positive" OR "Myelogenous Leukemias, Ph1-  
 Positive" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous  
 Leukemias" OR "Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic  
 Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myeloid" OR "Myeloid Leukemias,  
 Chronic" OR "Myeloid Leukemia, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Ph1-Positive Myeloid"  
 OR "Leukemias, Ph1-Positive Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Ph1 Positive" OR  
 "Myeloid Leukemias, Ph1-Positive" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-  
 Positive Myeloid Leukemias" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive" OR  
 "Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Leukemias, Philadelphia-Positive  
 Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive" OR "Myeloid Leukemias,  
 Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-  
 Positive Myeloid Leukemias" OR "Granulocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic  
 Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Granulocytic  
 Leukemias, Chronic" OR "Leukemia, Chronic Granulocytic" OR "Leukemias, Chronic  
 Granulocytic") AND ("4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-  
 3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide" [Supplementary Concept] OR  
 "nilotinib" OR "Tasigna" OR "AMN107")) AND ((Economics) OR ("costs and cost  
 analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost  
 savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance")  
 OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR  
 (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures)  
 OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp  
 economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR  
 (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj  
 cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$.mp.) OR ((fiscal or funding or financial or  
 finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$.mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj  
 cost\$.mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 48 títulos.

#### LILACS

##### BUSCA SIMPLES

**(chronic myeloid leukemia) AND (nilotinib)**

Resultado: 14 títulos.

##### BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)

**(chronic myeloid leukemia) AND (nilotinib) AND (mh:economia OR economía OR  
 economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR  
 "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-  
 Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-  
 Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo  
 Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de  
 Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control  
 de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR  
 "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR  
 "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR  
 "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of**

Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 2 títulos.

CRD

- BUSCA SIMPLES

**(chronic myeloid leukemia) AND (nilotinib)**

Resultados: 8 títulos.

COCHRANE

- BUSCA SIMPLES

**(Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive) AND (nilotinib)**

Resultados: 0 títulos (revisões completas).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; RS: *Revisão sistemática*; ECR: *Ensaio clínico randomizado*.

### 3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:



- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas;
- Estudos que incluíram pacientes com LMC Ph+ na fase crônica, com escore Sokal de alto risco, que utilizassem Tasigna® (nilotinibe) na primeira linha de tratamento;
- Comparação direta ou indireta com imatinibe, sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica. Em caso de estudos de acompanhamento em longo prazo, foi incluído a publicação com o maior tempo de seguimento.

### **3.4 Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.


#### **3.4.1 Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão foram analisados em relação ao risco de viés de acordo com a ferramenta recomendada para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática de seus impactos na conclusão do estudo (AMSTAR-2 para revisões sistemáticas, Risco de viés de ensaios clínicos randomizados da Cochrane e critérios de Drummond para estudos de avaliação econômica). As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

#### **3.4.2 Qualidade da evidência**

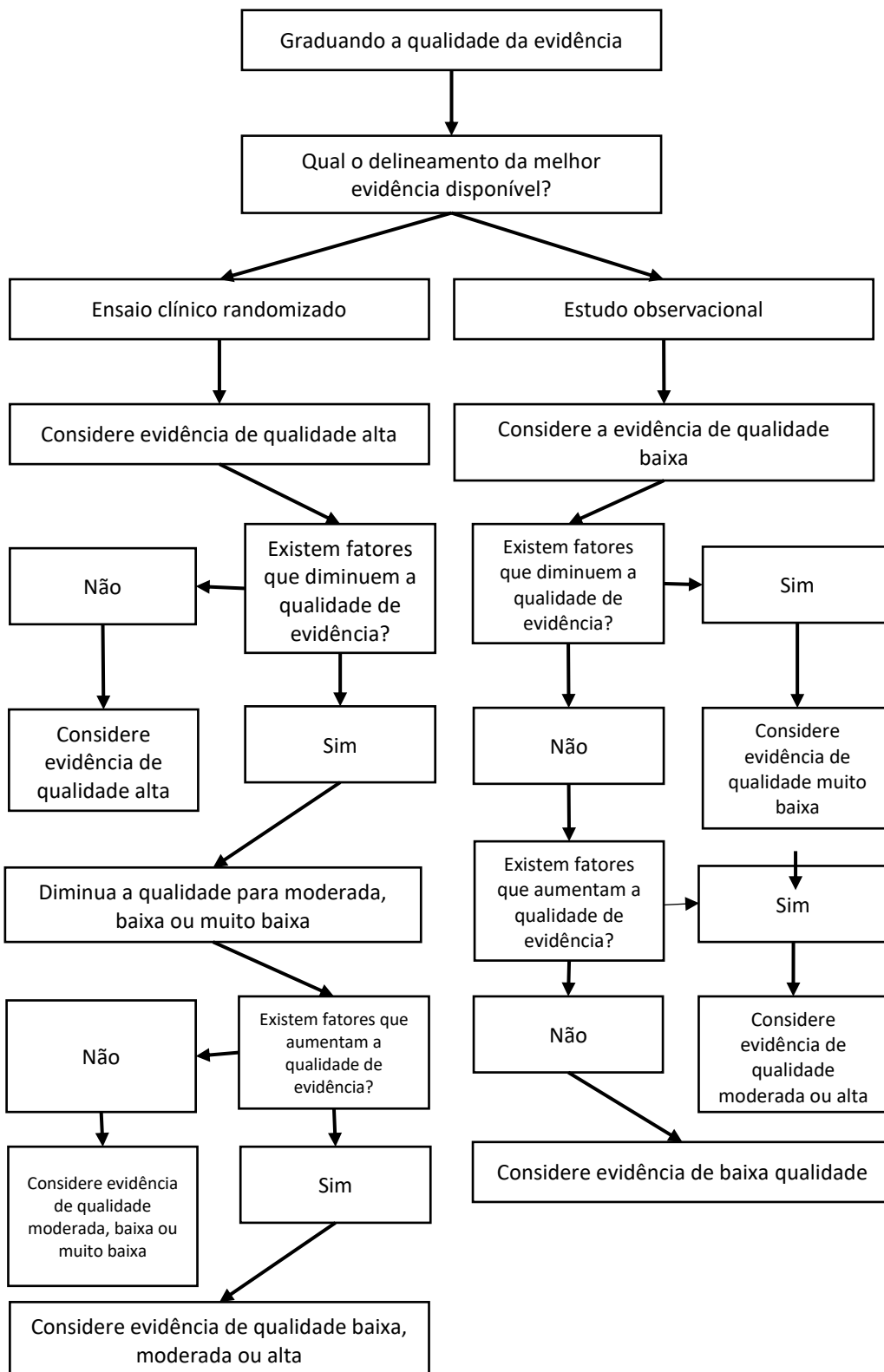
Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisões Sistemáticas e Meta-análises de Ensaios Clínicos Randomizados do Ministério da Saúde<sup>41</sup>, sugere-se a metodologia GRADE para avaliação da qualidade da evidência. O fluxo, apresentado nas Diretrizes de Parecer Técnico Científico resume os critérios que podem





aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:



**Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014<sup>41</sup>.**

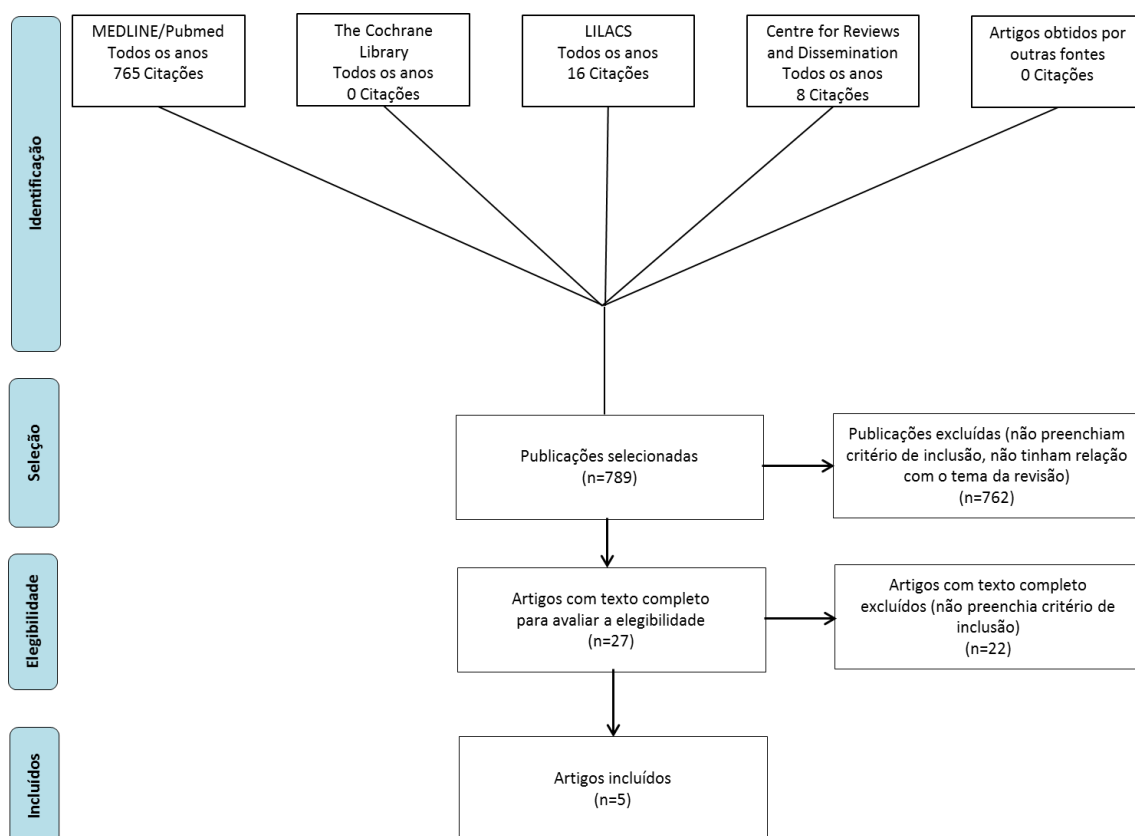
## 3.5 Resultados da busca realizada

### 3.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 789 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 27 estudos para leitura na íntegra. Desses, cinco estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 3; Tabela 7).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 13.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



**Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

Autores	Publicação	Ano	Referência
Saglio <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2010	11
Hughes <i>et al.</i>	<i>Blood</i>	2014	31
Hochhaus <i>et al.</i>	<i>Leukemia</i>	2016	27
Wang <i>et al.</i>	<i>Blood</i>	2015	42
Hochhaus <i>et al.</i>	<i>Biomédica</i>	2016	43

### 3.5.2 Descrição dos estudos selecionados

#### Ensaio clínicos

#### **Estudo ENESTnd**

#### **Saglio 2010**

ENESTnd foi um ECR de fase III, multicêntrico, aberto, realizado por Saglio *et al.*, 2010<sup>11</sup>, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do nilotinibe *versus* imatinibe em pacientes com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados.

Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico recente de LMC Ph+ em fase crônica. Como critérios de exclusão, foram considerados pacientes que tivessem recebido tratamento prévio com inibidor de tirosina quinase (exceto imatinibe para  $\leq 2$  semanas) ou qualquer tratamento médico para LMC por mais de 2 semanas e pacientes com função cardíaca comprometida. Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1:1 para receber 300 mg ou 400 mg de nilotinibe duas vezes ao dia, ou 400 mg de imatinibe uma vez ao dia. A randomização foi estratificada de acordo com escore para o risco Sokal no momento do diagnóstico. Os resultados de eficácia foram relatados para a população por intenção-de-tratar.

O desfecho primário de eficácia considerado foi a taxa de RMM em 12 meses, definida como nível de transcritos BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  no sangue periférico (ensaio RQ-PCR), conforme Escala Internacional. Pacientes que não foram submetidos à avaliação por RQ-OCR em 12 meses foram considerados como sem resposta. Desfechos secundários

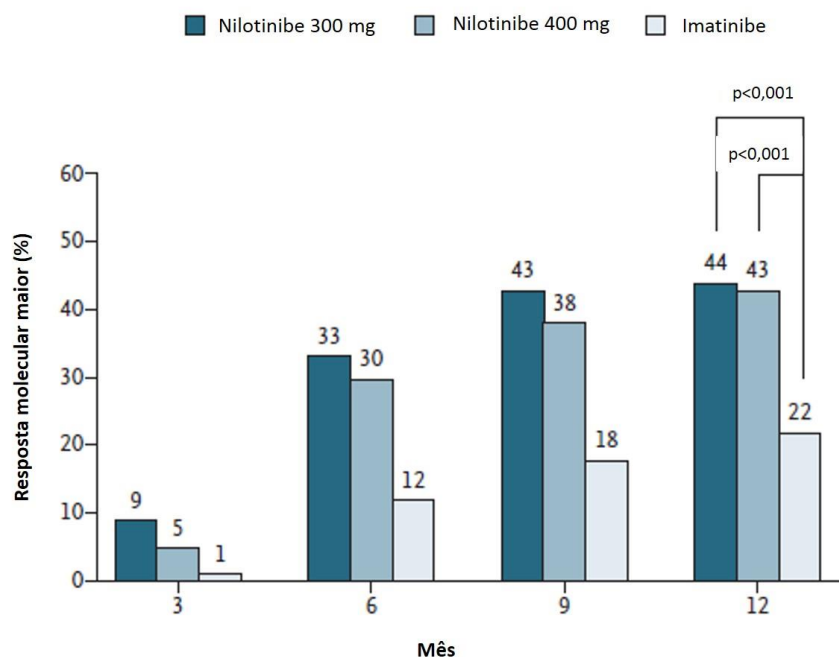
incluíram a duração da RMM em 24 meses, a taxa de RCC em 12 meses (desfecho secundário principal) e SLP, definida por progressão para fase acelerada ou blástica, ou morte por qualquer causa durante o tratamento.

De setembro de 2007 a setembro de 2008, foram incluídos 846 pacientes no estudo, sendo randomizados 282 no grupo nilotinibe 300 mg, 281 no grupo nilotinibe 400 mg e 283 no grupo imatinibe. A alocação sigilosa do paciente foi garantida por meio do sistema interativo de voz, conforme descrito, em detalhes, no protocolo do estudo, disponível no sítio eletrônico do periódico *The New England Journal of Medicine*. Apesar do estudo não apresentar esquema de cegamento, os desfechos foram mensurados por medidas objetivas, com pouca probabilidade de sofrerem influência por conta do conhecimento acerca do tratamento recebido pelo paciente, minimizando o risco de viés. Os grupos de tratamento foram bem equilibrados quanto às características basais e o escore Sokal (28% dos pacientes com escore Sokal de alto risco em cada um dos braços de tratamento).

A mediana de duração do tratamento foi de aproximadamente 14 meses em todos os grupos avaliados. Na data de *cutoff*, 13 pacientes descontinuaram o tratamento (sete pacientes por causa de falha no tratamento, três pacientes por causa da progressão da doença, um paciente devido a resposta subótima, um devido a EA e um devido a violação do protocolo).

Em 12 meses, a taxa de RMM foi significativamente maior em pacientes que receberam nilotinibe 300 mg (44%) ou nilotinibe 400 mg (43%) quando comparado com imatinibe (22%) ( $p < 0,001$  para ambas as comparações) (Figura 4). Considerando os pacientes que foram submetidos ao RQ-PCR, a RMM em 12 meses ocorreu em 51%, 50% e 27%, respectivamente. Entre pacientes com escore Sokal de alto risco, as taxas de RMM em 12 meses foram de 41% no grupo tratado com 300 mg de nilotinibe, 32% no grupo tratado com 400 mg de nilotinibe e 17% no grupo que recebeu imatinibe.

Taxas de RMM também foram maiores para nilotinibe em qualquer dose em comparação com imatinibe em 3, 6 e 9 meses (Figura 4).

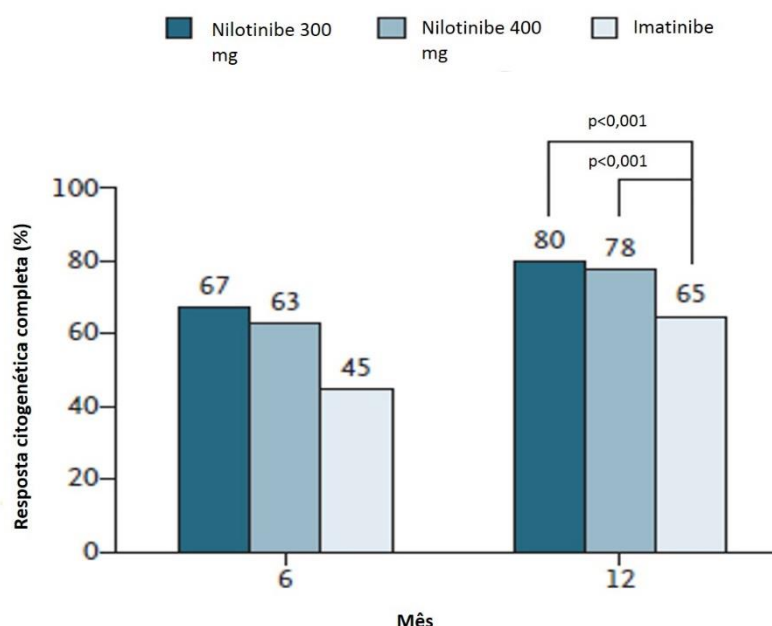


**Figura 4. Taxa de RMM em 3, 6, 9 e 12 meses. Saglio, 2010<sup>11</sup>.**

Os resultados na população por intenção de tratar foram calculados através do teste de *Cochran-Mantel-Haenszel*, estratificados de acordo com o grupo de risco Sokal, após o último paciente ter completado 12 ciclos de tratamento.

A estimativa de *Kaplan-Meier* da mediana do tempo para a RMM entre todos os pacientes foi menor para os pacientes que receberam nilotinibe 300 mg (8,6 meses) e nilotinibe 400 mg (11,0 meses) quando comparados àqueles que receberam imatinibe (mediana não alcançada). A probabilidade de ocorrência de uma RMM em diferentes períodos foi mais elevada em ambos os grupos nilotinibe do que no grupo imatinibe ( $p < 0,001$  para ambas as comparações).

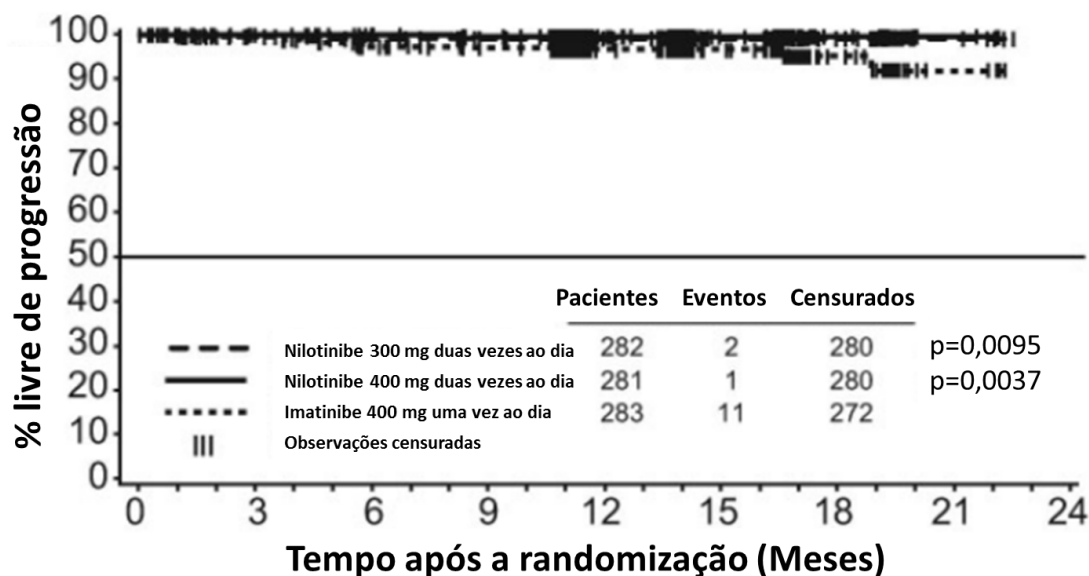
Aos 12 meses, as taxas de RCC foram significativamente maiores entre os pacientes que receberam nilotinibe 300 mg (80%) e nilotinibe 400 mg (78%) quando comparadas àqueles que receberam imatinibe (65%) ( $p < 0,001$  para ambas as comparações) (Figura 5). Entre os pacientes com escore Sokal de alto risco, as taxas de RCC em 12 meses foram de 74% no grupo tratado com 300 mg de nilotinibe, 63% no grupo tratado com 400 mg de nilotinibe e 49% no grupo que recebeu imatinibe.



**Figura 5. Taxa de RCC em 6 e 12 meses. Saglio, 2010<sup>11</sup>.**

Os resultados na população de intenção de tratar foram calculados através do teste de *Cochran-Mantel-Haenszel*, estratificados de acordo com o grupo de risco Sokal, após o último paciente ter completado 12 ciclos de tratamento.

Progressão para a fase acelerada ou crise blástica ocorreu em < 1% nos grupos nilotinibe 300 e 400 mg e em 4% no grupo imatinibe. Pacientes que receberam nilotinibe 300 mg ou 400 mg apresentaram melhora significativa no tempo até a progressão para a fase acelerada ou blástica em comparação com aqueles que receberam imatinibe ( $p=0,01$  e  $p=0,004$ , respectivamente). Nenhum paciente que atingiu RMM progrediu para a fase acelerada ou blástica. As estimativas de Kaplan-Meier para SLP, representadas pelo tempo até progressão para as fases acelerada ou blástica, estão representadas na Figura 6.



**Figura 6. Estimativas de Kaplan-Meier do tempo até progressão para fase acelerada ou blástica. Saglio 2010<sup>11</sup>.**

A população de segurança foi composta por todos os 836 pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo. Nilotinibe e imatinibe apresentam perfil de segurança satisfatório e perfil de EAs favorável. De modo geral, EAs de grau 3 ou 4 não hematológicos foram incomuns em todos os pacientes. As frequências de náuseas, diarreia, vômitos, espasmo muscular e edema de qualquer grau foram maiores em pacientes do grupo imatinibe do que em pacientes do grupo nilotinibe. Por outro lado, taxas de *rash*, cefaleia, prurido e alopecia foram mais elevadas em ambos os grupos de nilotinibe do que no grupo imatinibe. Nove pacientes morreram durante o estudo. Quatro pacientes tratados com imatinibe descontinuaram o estudo devido a progressão da doença e morreram por esta causa durante o acompanhamento. Nos grupos tratados com nilotinibe, três pacientes morreram (dois por obstrução do intestino e suicídio, respectivamente, durante o estudo; um durante o acompanhamento, após transplante de medula óssea) no grupo tratado com 300 mg, e dois no grupo tratado com 400 mg (descontinuação devido a progressão e morte no acompanhamento, e por câncer gástrico, respectivamente).

Os autores concluíram que nilotinibe 300 mg ou 400 mg foi superior ao imatinibe em pacientes com diagnóstico recente de LMC em fase crônica Ph+, incluindo pacientes com escore Sokal de alto risco.



## Hughes 2014

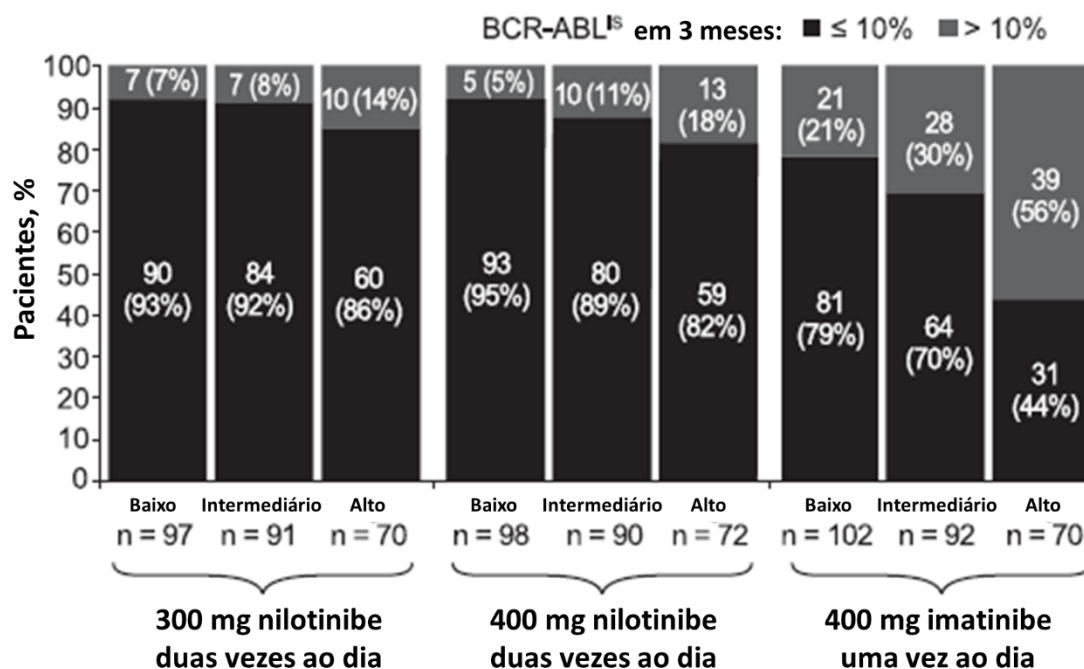
Hughes *et al.*, 2014<sup>31</sup>, avaliaram os desfechos do estudo ENESTnd em 4 anos e a importância dos níveis de transcrição BCR-ABL aos 3 e 6 meses para prever RMM, respostas moleculares profundas (RM4,5 e RM 4), SLP e SG em pacientes que receberam nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia, ou imatinibe 400 mg uma vez ao dia

Em 4 anos de acompanhamento do estudo, 66%, 69% e 57% dos pacientes nos grupos tratados com nilotinibe 300 mg, nilotinibe 400 mg e imatinibe, respectivamente, permaneciam sob tratamento principal e, 94%, 95% e 93% pacientes nos respectivos grupos permaneceram em acompanhamento ativo ou faleceram.

Para as análises em três meses foram considerados 258 pacientes no grupo nilotinibe 300 mg, 260 no grupo e 264 no grupo imatinibe, que apresentam amostras de PCR avaliáveis.

De acordo com os resultados, um maior número de pacientes tratados com nilotinibe alcançou BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤10% e BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤1% em três meses em comparação com pacientes tratados com imatinibe (BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤10%: 91% com 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia; 89% com 400 mg de nilotinibe duas vezes ao dia; 67% com 400 mg de imatinibe uma vez ao dia; BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤1%: 56%, 53% e 16%, respectivamente).

Pacientes tratados com imatinibe tiveram maiores taxas de falha da resposta molecular precoce (RMP) do que os tratados com nilotinibe, independentemente do grupo de risco Sokal, sendo esta diferença mais acentuada em pacientes com escores Sokal de alto risco (falha da RMP em 14%, 18% e 56% dos pacientes com escores Sokal de alto risco nos grupos tratados com 300 mg de nilotinibe, 400 mg de nilotinibe e 400 mg de imatinibe, respectivamente) (Figura 7). Em pacientes tratados com nilotinibe, o escore de risco Sokal teve pouco impacto na obtenção da RMP em três meses. Já no braço imatinibe, um escore Sokal de alto risco foi associado a uma alta taxa de falha na RMP. Dentre os 39 pacientes com falha a RMP, oito (21%) apresentaram progressão da doença.



**Figura 7. Níveis de BCR-ABL em 3 meses a partir do início do tratamento na população avaliável, de acordo com os escores de risco Sokal. Hughes 2014<sup>31</sup>.**


De modo geral, pacientes que alcançaram resposta molecular precoce (RMP) em três meses foram mais propensos a alcançar RMM, RM<sup>4,5</sup> e maiores taxas de SLP e SG. Assim, entre os pacientes com RMP (mas sem RMM) vs pacientes com falha na RMP, 80% (167/209) vs 29% (7/24; P <0,0001) em nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, 75% (163/218) vs 29% (28/8; P, 0,0001) em nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia, e 58% (101/174) vs 20% (18/88; P < 0,0001) em imatinibe, respectivamente, alcançaram RMM por 2 anos. A obtenção de RM<sup>4,5</sup> por 4 anos também foi mais provável em pacientes que alcançaram RMP em 3 meses do que em pacientes com falha na RMP. Entre os pacientes com RMP (mas sem RM<sup>4,5</sup>) vs pacientes com falha na RMP, respectivamente, 47% (109/233) vs 4% (1/24; P, .0001) em nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, 42% (98 / 231) vs 14% (4/28; P 5 0,0040) em nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia e 34% (60/176) vs 5% (4/88; P, 0,0001) em imatinibe atingiram MR<sup>4,5</sup> por 4 anos. Pacientes com BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤ 1% aos 3 meses tiveram maiores taxas de RMM por 1 e 2 anos e RM<sup>4,5</sup> por 3 e 4 anos do que pacientes com BCR-ABL<sup>IS</sup> > 1% a ≤ 10% ou BCR-ABL<sup>IS</sup> > 10%. Entre os pacientes com BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤ 1% (mas sem RMM) aos 3 meses, 89% (107/120), 91% (112/123) e 78% (32/41) dos pacientes em nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia,

nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia e imatinibe, respectivamente, alcançaram RMM por 2 anos; entre pacientes com BCR-ABL<sup>IS</sup> ≤ 1% (mas sem RM<sup>4.5</sup>) aos 3 meses, 58% (84/144), 53% (72/136) e 65% (28/43), respectivamente, atingiram RM<sup>4.5</sup> em 4 anos.

Os pacientes que alcançaram RMP aos 3 meses foram significativamente mais propensos a estarem vivos e livres de progressão aos 4 anos em comparação com os pacientes com falha de RMP. As taxas estimadas de SLP aos 4 anos em pacientes com RMP e falha na RMP, respectivamente, foram de 95,2% e 82,9% (nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia; P=0,0061), 96,9% e 89,0% (nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia; P=0,0399) e 97,7% e 82,6% (imatinibe; P< 0,0001). Pacientes que alcançaram RMP aos 3 meses também apresentaram taxas mais altas de SG em 4 anos em comparação com pacientes com falha de RMP. As taxas estimadas de SG aos 4 anos em pacientes com RMP e falha na RMP foram, respectivamente, de 96,7% e 86,7% (nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia; P=0,0116), 96,9% e 92,7% (nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia; P=0,2483), e 98,9% e 83,6% (imatinibe; P< 0,0001).

Pacientes com falha de RMP aos 3 meses foram, ainda, estratificados pelo escore de risco Sokal e exposição ao tratamento durante os primeiros 3 meses (com ou sem uma interrupção da dose por ≥ 5 dias consecutivos) para explorar os efeitos potenciais desses fatores na progressão. O pequeno número de pacientes com falha na RMP que progrediu com nilotinibe 300 mg duas vezes por dia (4/24) ou nilotinibe 400 mg duas vezes por dia (3/28) impediu uma avaliação significativa das diferenças nas taxas de progressão de acordo com estes fatores. Dos 4 pacientes que evoluíram com 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia, 1 e 3 apresentaram escores Sokal de risco alto e intermediário / baixo, respectivamente, e 2 tiveram interrupções significativas de dose nos 3 primeiros meses. Dos 3 pacientes que progrediram com 400 mg de nilotinibe duas vezes ao dia, 2 e 1 apresentaram escores Sokal de risco alto e intermediário / baixo, respectivamente, e todos os 3 tiveram interrupções significativas de dose nos primeiros 3 meses. No braço do imatinibe, entre os 88 pacientes com insucesso na RMP, houve mais progressões em pacientes com escores Sokal alto versus intermediário / baixo (8/39 [21%] versus 7/49 [14%]) e menos progressões em pacientes com versus sem interrupção significativa da dose nos primeiros 3 meses (2/19 [11%] vs 13/69 [19%]).

O estudo concluiu que o alcance da RMP é um preditor de desfechos clínicos futuros em pacientes adultos com diagnóstico recente de LMC Ph+ em fase crônica tratados com nilotinibe ou imatinibe. De acordo com os resultados, mais pacientes alcançaram RMP no grupo tratado com nilotinibe do que com imatinibe, incluindo pacientes com



escore Sokal de alto risco, sugerindo que nilotinibe como primeira linha de tratamento pode levar um maior número de pacientes a alcançar melhora de desfechos clínicos em longo prazo.

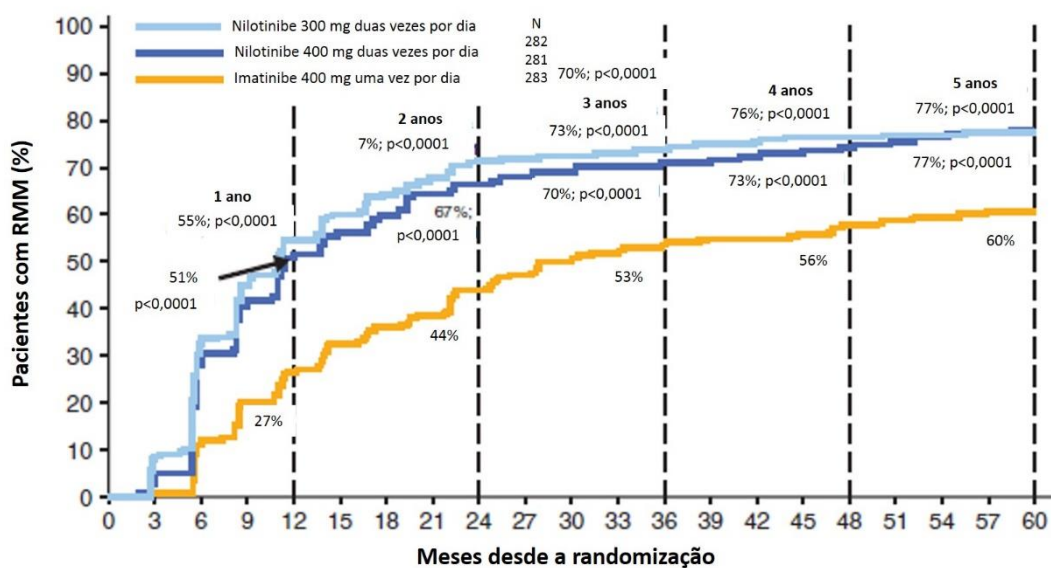
### **Hochhaus 2016**

Hochhaus *et al.*, 2016<sup>27</sup>, publicaram os resultados do acompanhamento de 5 anos do estudo ENESTnd.

Os desfechos avaliados em longo prazo incluíram taxa de RMM, RM<sup>4</sup> ( $BCR-ABL^{IS} \leq 0,01\%$ ), RM<sup>4,5</sup> ( $BCR-ABL^{IS} \leq 0,0032\%$ ), progressão para fase acelerada ou crise blástica, sobrevida livre de eventos (SLE), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e segurança.

No momento de *cutoff* dos dados, 169 (59,9%), 174 (61,9%) e 141 (49,8%) dos pacientes dos grupos nilotinibe 300 mg, nilotinibe 400 mg e imatinibe, respectivamente, permaneceram no tratamento.

Em 5 anos, 217 (77,0%; IC 95%: 71,6 a 81,7%), 217 (77,2%; IC 95%: 71,9 a 82,0%), e 171 (60,4%; IC 95%: 54,5 a 66,2%) pacientes nos grupos nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia, e imatinibe, respectivamente, alcançaram a RMM (Figura 8).



**Figura 8. Taxa de RMM cumulativa de acordo com o período de acompanhamento. Hochhaus, 2016<sup>27</sup>.**

A frequência de respostas moleculares profundas por 5 anos foi mais elevada nos grupos nilotinibe do que no grupo imatinibe (nilotinibe 300 mg: 185 [65,6%; IC 95%: 59,7 a 71,1%] e 151 [53,5%; IC 95%: 47,5 a 59,5%]; nilotinibe 400 mg: 177 [63,0%; IC 95%: 57,1 a 68,6%] e 147 [52,3%; IC 95%: 46,3 a 58,3%]; e imatinibe: 118 [41,7%; IC 95%: 35,9 a 47,7%] e 89 [31,4%; IC 95%: 26,1 a 37,2%] para RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup>, respectivamente). Comparado ao braço imatinibe, a taxa de RM<sup>4,5</sup> alcançada com nilotinibe 300 mg foi 16,7% maior (representando 47 pacientes a mais com RM<sup>4,5</sup>) no período de 3 anos, 17,1% maior (48 pacientes a mais com RM<sup>4,5</sup>) no período de 4 anos e 22,1% maior (62 pacientes a mais com RM<sup>4,5</sup>) em 5 anos.

Entre os pacientes, em cada grupo, que atingiram RMM a qualquer momento antes do corte dos dados, 13 de 218 (6,0%), 16 de 220 (7,3%) e 17 de 173 (9,8%), nos grupos nilotinibe 300 mg, nilotinibe 400mg e imatinibe, respectivamente, tiveram uma perda confirmada da primeira RMM (7, 9 e 10 destes pacientes, respectivamente, posteriormente recuperaram a RMM). Muitos poucos pacientes sem RMM por 5 anos mantiveram o tratamento no momento do corte dos dados (5, 9 e 10 pacientes nos braços nilotinibe 300 mg, nilotinibe 400 mg e imatinibe, respectivamente, incluindo 3, 0 e 2, respectivamente, com transcritos atípicos no início do estudo). Nenhum paciente em qualquer braço progrediu para fase acelerada ou crise blástica (FA/CB) no tratamento desde a análise de 2 anos.

A progressão para FA/CB após descontinuação do tratamento foi relatada em três pacientes entre 4 e 5 anos, incluindo um paciente no braço nilotinibe de 300 mg duas vezes ao dia [progressão relatada  $\leq 28$  dias após a descontinuação do nilotinibe devido a falha do tratamento (mutação B15-ABL T315I tratamento-emergente)] e dois pacientes no braço do imatinibe [a progressão para ambos os pacientes relatada  $> 3$  anos após a descontinuação do imatinibe devido a evento adverso (um paciente) ou falha do tratamento (D276G Mutação BCR-ABL tratamento-emergente, um paciente)]. Todos os três pacientes tiveram altos escores de risco Sokal de base e BCR-ABL<sup>IS</sup>  $> 10\%$  em 3 meses.

A avaliação de acordo com os grupos de risco Sokal, indicou que o nilotinibe foi associado a melhores desfechos em cinco anos comparado ao imatinibe. Dentre pacientes com risco Sokal baixo, médio e alto, as taxas de RM<sup>4,5</sup> em 5 anos nos braços de tratamento com nilotinibe foram 16,9% a 25,6%, 17,3% a 27,7% e 19,2% a 21,8% maiores, respectivamente, aos resultados correspondentes no braço de tratamento com imatinibe. Os demais desfechos em cinco anos para esse subgrupo de interesse encontram-se descritos na Tabela 8.

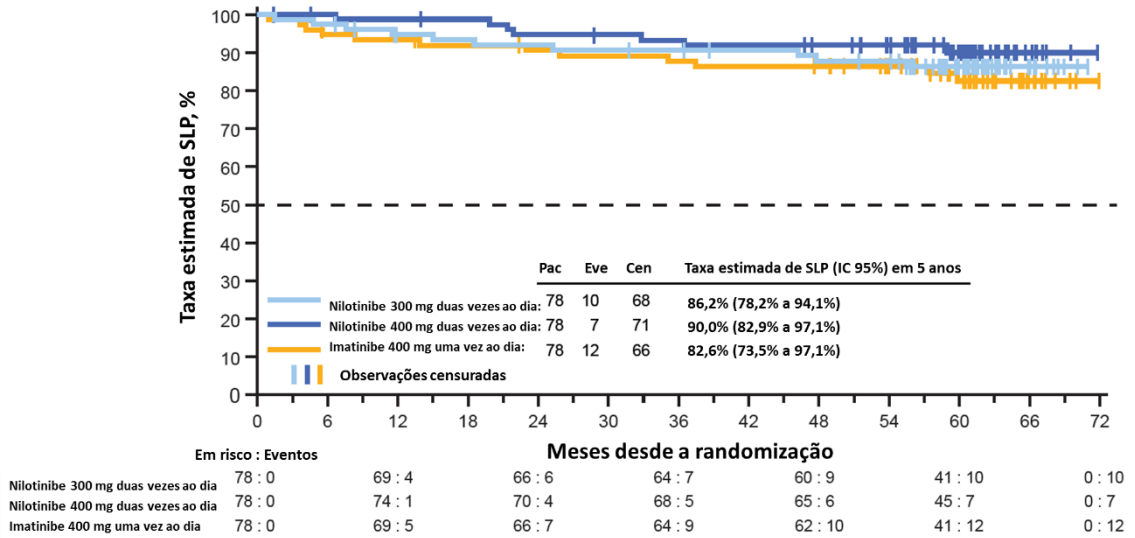
**Tabela 8. Desfechos em 5 anos de acordo com o grupo de risco Sokal. Hochhaus 2016<sup>27</sup>.**

	300 mg nilotinibe duas vezes ao dia	400 mg nilotinibe duas vezes ao dia	400 mg imatinibe duas vezes ao dia
<b>Escore Sokal de alto risco, n</b>	78	78	78
<b>RM<sup>4,5</sup>, n (%)</b>	35 (44,9)	33 (42,3)	18 (23,1)
<b>Progressão para fase acelerada ou blástica, n (%)</b>	7 (9,0)	4 (5,1)	11 (14,1)
<b>Mutações emergentes no tratamento, n (%)</b>	6 (7,7)	6 (7,7)	13 (16,7)

RM: resposta molecular.

No geral, 18, 10 e 22 mortes foram relatadas nos grupos nilotinibe 300 mg, nilotinibe 400 mg e imatinibe, respectivamente. LMC como causa de morte foi mais comum no

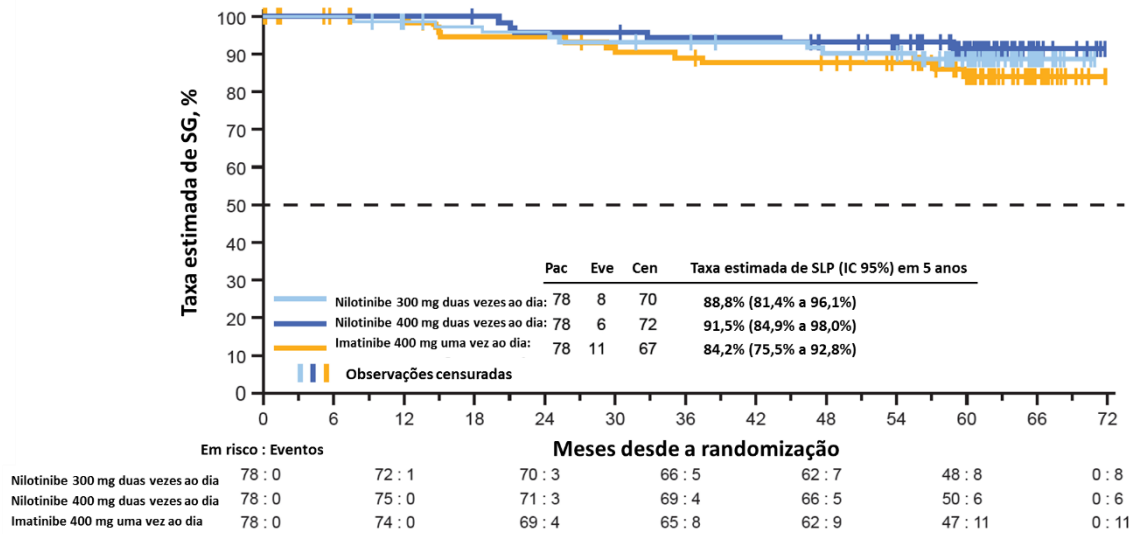
grupo imatinibe (n=16) do que nos grupos nilotinibe (nilotinibe 300 mg, n=6; nilotinibe 400 mg, n=4). As taxas para SLP e SG para a população com escores Sokal de alto risco em cada braço do estudo estão representadas nas Figura 9 e Figura 10, respectivamente. Observa-se que pacientes tratados com nilotinibe apresentaram maiores taxas de SLP e SG em cinco anos.



SLP: sobrevida livre de progressão; Pac: pacientes; Eve: eventos; Cen: censurados; IC: intervalo de confiança.

**Figura 9. Sobrevida livre de progressão em pacientes com escore Sokal de alto risco em cada braço do estudo. Hochhaus 2016<sup>27</sup>.**





SG: sobrevida global; Pac: pacientes; Eve: eventos; Cen: censurados; IC: intervalo de confiança.

**Figura 10. Sobrevida global em pacientes com escore Sokal de alto risco em cada braço do estudo. Hochhaus 2016<sup>27</sup>.**

Conforme descrito anteriormente, as taxas de RMP e de transcritos *BCR-ABL*<sup>IS</sup> ≤1% em três meses foram maiores nos braços de tratamento com nilotinibe do que com imatinibe. Adicionalmente, em cada braço do estudo, as taxas de RM<sup>4,5</sup>, SLP e SG, em 5 anos, foram maiores para pacientes com RMP ou *BCR-ABL*<sup>IS</sup> ≤1% em três meses comparado a pacientes com *BCR-ABL*<sup>IS</sup> >10% em 3 meses (Tabela 9).

**Tabela 9. Análise exploratória de desfechos em 5 anos de acordo com os níveis de *BCR-ABL*<sup>IS</sup> em 3 meses de tratamento. Hochhaus 2016<sup>27</sup>.**

	Nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia (n=258) <sup>a</sup>	Nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia (n=260) <sup>a</sup>	Imatinibe 400 mg uma vez ao dia (n=264) <sup>a</sup>
<b>Total de pacientes em cada grupo <i>BCR-ABL</i><sup>IS</sup> em 3 meses, n (%)<sup>b</sup></b>			
≤1%	145 (56,2)	137 (52,7)	43 (16,3)
>1% a ≤10%	89 (34,5)	95 (36,5)	133 (50,4)
>10%	24 (9,3)	28 (10,8)	88 (33,3)
<b>RM<sup>4,5</sup> em 5 anos, n/N (%)<sup>c</sup></b>			



<b>≤1%</b>	101/144 (70,1)	98/136 (72,1)	29/43 (67,4)
<b>p versus &gt;1% a ≤10%<sup>d</sup></b>	0,0046	<0,0001	0,0001
<b>&gt;1% a ≤10%</b>	46/89 (51,7)	40/95 (42,1)	45/133 (33,8)
<b>p versus &gt;10%<sup>d</sup></b>	0,0001	0,0469	0,0032
<b>&gt;10%</b>	2/24 (8,3)	6/28 (21,4)	14/88 (15,9)
<b>p versus ≤10%<sup>d</sup></b>	<0,0001	0,0001	<0,0001
<b>SLP estimada em 5 anos de estudo, %<sup>e,f</sup></b>			
<b>≤1%</b>	95,0	96,9	95,3
<b>p versus &gt;1% a ≤10%<sup>d</sup></b>	0,9774	0,5732	0,2338
<b>&gt;1% a ≤10%</b>	95,3	95,7	98,5
<b>p versus &gt;10%<sup>d</sup></b>	0,0014	0,1907	<0,0001
<b>&gt;10%</b>	78,3	89,0	79,3
<b>p versus ≤10%<sup>d</sup></b>	<0,0001	0,0597	<0,0001
<b>SG estimada em 5 anos de estudo, %<sup>f</sup></b>			
<b>≤1%</b>	95,8	97,0	95,3
<b>p versus &gt;1% a ≤10%<sup>d</sup></b>	0,4835	0,5666	0,0873
<b>&gt;1% a ≤10%</b>	97,6	95,7	99,2
<b>p versus &gt;10%<sup>d</sup></b>	0,0005	0,5256	<0,0001
<b>&gt;10%</b>	81,9	92,7	79,1
<b>p versus ≤10%<sup>d</sup></b>	<0,0001	0,3213	<0,0001

<sup>a</sup>: Foram excluído pacientes sem dados sobre os níveis de *BCR-ABL*<sup>IS</sup> em 3 meses; <sup>b</sup>: Número de pacientes em cada grupo de resposta *BCR-ABL*<sup>IS</sup> em 3 meses, resultado apresentado em Hughes 2014 (31); <sup>c</sup>: Exclusão de um paciente em cada braço de tratamento com nilotinibe com RM<sup>4,5</sup> em 3 meses; <sup>d</sup>: valor de p é nominal; <sup>e</sup>: Exclusão de dois pacientes no grupo nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia que foram censurados para SLP em 3 meses; <sup>f</sup>: Estimativa por análise de Kaplan-Meier; IS: *international scale*; RMM: resposta molecular maior; RM<sup>4,5</sup>: resposta molecular 4,5 (*BCR-ABL*<sup>IS</sup> ≤0,0032%); SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

Com relação à segurança, os resultados permaneceram consistentes com os achados previamente reportados no acompanhamento inicial. A frequência de pacientes com EAs de grau 3/4, EAG e EAs que levaram à descontinuação foram comparáveis entre os grupos nilotinibe 300 mg (60,6%, 25,8% e 12,2%, respectivamente) e imatinibe (58,9%, 25,4% e 13,9%, respectivamente), e foram um pouco maiores para nilotinibe 400 mg (71,5%, 32,9% e 19,9%, respectivamente) (Tabela 10).

**Tabela 10. Eventos adversos por grupo de tratamento. Adaptado de Hochhaus 2016<sup>27</sup>.**

	Nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia (n=279)	Nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia (n=277)	Imatinibe 400 mg uma vez ao dia (n=280)
<b>Pacientes com EAs graus 3/4, n (%)</b>	169 (60,6)	198 (71,5)	165 (58,9)
<b>Pacientes com EAs graves, n (%)</b>	72 (25,8)	91 (32,9)	71 (25,4)
<b>Pacientes com EAs levando a descontinuação, n (%)</b>	34 (12,2)	55 (19,9)	39 (13,9)

EAs: eventos adversos.

Edema periférico grave, retenção de líquidos, derrame pleural, derrame pericárdico e edema pulmonar foram menos comuns com nilotinibe (300 mg: 11,1%; 400 mg: 14,4%) do que com o imatinibe (23,2%). Foram notificadas neoplasias malignas em 4,7%, 3,2% e 3,2% dos pacientes, respectivamente nos braços nilotinibe 300 mg, nilotinibe 400 mg e imatinibe.

Hipertensão foi relatada em 10,4%, 8,3% e 4,3% dos pacientes nos braços de nilotinibe 300 mg, nilotinibe 400 mg e imatinibe, respectivamente. Poucos pacientes desenvolveram hipertensão pulmonar (n = 0 no grupo nilotinibe 300 mg, n= 2 no grupo nilotinibe 400 mg e n= 0 no grupo imatinibe) ou EAs relacionados com trombose venosa ou embolia, incluindo oclusão venosa (n = 1, 0 e 0, respectivamente), tromboflebite (n = 1, 3 e 0, respectivamente), tromboflebite superficial (n = 0, 1 e 0, respectivamente) e trombose venosa profunda (n = 0, 1 e 1, respectivamente). Nenhum caso de embolia pulmonar foi relatado em qualquer braço. Eventos cardiovasculares (ECV), nomeadamente, doença cardíaca isquêmica, eventos cerebrovasculares isquêmicos e /

ou doença arterial periférica foram reportados em 21 (7,5%), 37 (13,4%) e 6 (2,1%) dos pacientes no grupo nilotinibe 300 mg, nilotinibe 400 mg e imatinibe, respectivamente. Dentro de cada braço, a frequência cumulativa de pacientes com ECV aumentou linearmente com o tempo de tratamento.

Os pacientes foram avaliados em relação ao risco cardiovascular no baseline, utilizando os escores de Framingham. Durante o tratamento do estudo, os eventos cardiovasculares (ECV) ocorreram mais frequentemente entre os pacientes classificados como alto risco (nilotinibe 300 mg: 17,5%; nilotinibe 400 mg: 23,7%; imatinibe: 3,0%) e risco intermediário (12,2%, 25,0% e 4,1%, respectivamente), enquanto os pacientes na categoria de baixo risco apresentaram frequências menores (1,7%, 6,3% e 1,1%, respectivamente).

Ao longo de 5 anos de seguimento, nova ocorrência ou piora nas elevações no grau 3/4 para lipase, glicose, alanina aminotransferase e bilirrubina foram mais comuns em ambos os braços de nilotinibe do que no braço de imatinibe, enquanto a maioria dos novos casos ou piora no grau 3 ou 4 das anormalidades hematológicas, particularmente neutropenia e leucopenia, foram mais comuns com o imatinibe do que com o nilotinibe.

Com o acompanhamento de 5 anos do estudo ENESTnd, os autores discutem que o balanço entre os riscos e benefícios do nilotinibe versus imatinibe para o tratamento de pacientes com diagnóstico recente de LMC pode ser avaliado de forma mais abrangente do que era possível anteriormente, com seguimento mais curto. Ainda, que, dentro de cada grupo de risco Sokal, mais pacientes atingiram MR<sup>4.5</sup> com nilotinibe versus imatinibe; e que a diferença nas taxas de MR<sup>4.5</sup> com nilotinibe versus imatinibe aumentou com o seguimento mais longo, sugerindo que os benefícios do nilotinibe em relação ao imatinibe podem se tornar mais pronunciados ao longo do tempo.

Em relação aos riscos, os autores discutem que os resultados de segurança observados nos três braços do ENESTnd permaneceram consistentes com os relatados em análises anteriores. E que, embora ambos os braços do nilotinibe tenham demonstrado eficácia semelhante, vários tipos de EAs e anormalidades laboratoriais foram mais comuns com nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia do que com a dose aprovada de 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia, ressaltando a importância de considerar a dose ao avaliar a segurança do iTQ. No geral, as taxas de EAs de grau 3/4, EAs graves e EAs que levaram à descontinuação do tratamento em estudo foram semelhantes com nilotinibe 300 mg duas vezes por dia e imatinibe. Os ECV ocorreram mais frequentemente com nilotinibe

do que com imatinibe, particularmente no braço de nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia. A incidência cumulativa de ECV em cada braço aumentou com um acompanhamento mais longo. Como esperado, a classificação de risco de Framingham no baseline foi preditiva do risco de desenvolvimento de um ECV durante a terapia com nilotinibe. Dessa forma, os achados sugerem que os pacientes em risco de desenvolver ECV durante a terapia com iTQ podem ser identificados no início do estudo.

Por fim, concluem que os resultados combinados de eficácia e segurança do ENESTnd demonstram que o nilotinibe proporcionou aos pacientes benefícios clínicos significativos a longo prazo em relação ao imatinibe, com um balanço positivo do risco versus, particularmente, com a dose de 300 mg duas vezes ao dia, como tratamento de primeira linha para pacientes com LMC.

### **Wang 2015 – Estudo ENESTchina**

Wang *et al.*, 2015<sup>42</sup>, conduziram o ENESTchina, um estudo clínico de fase 3, randomizado, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do nilotinibe 300 mg *versus* imatinibe 400 mg no tratamento de pacientes chineses adultos com LMC Ph+ em fase crônica recém diagnosticada.

Dos 267 pacientes incluídos no estudo, 134 foram randomizados para o braço de tratamento com nilotinibe e 133 para tratamento com imatinibe. A randomização foi estratificada pelo escore Sokal e uso prévio de interferona alfa (INFa). Não foi permitido crossover de tratamento entre os grupos e escalonamento de dose no grupo nilotinibe. O escalonamento de dose no grupo imatinibe foi permitido até a dose máxima de 600 mg por dia nos pacientes com resposta sub-ótima ou falha de tratamento.

O desfecho primário foi a taxa de RMM aos 12 meses. Os desfechos secundários incluíram taxas de RMM em outros períodos de seguimento, taxa de resposta citogenética completa (RCC), tempo para RMM, taxa de MMR durável aos 24 meses, tempo para progressão para FA / CB, sobrevida livre de eventos (SLE), sobrevida global (SG) e segurança.

A população de segurança incluiu 265 pacientes. Destaca-se que aproximadamente metade dos pacientes apresentavam escore Sokal de baixo risco, um terço risco intermediário, e 16% escore alto. Ao fim do período de 24 meses, 86,6% e 88,7% dos pacientes nos grupos nilotinibe e imatinibe, respectivamente, permaneciam em tratamento.

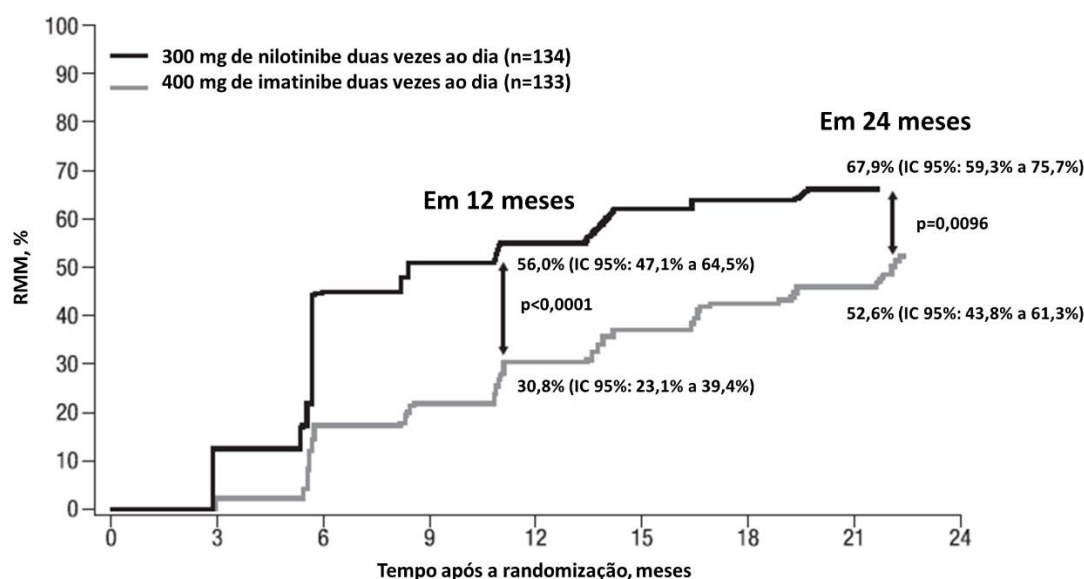
Na análise de 24 meses, 86,6% e 88,7% dos pacientes nos braços nilotinibe e imatinibe permaneceram recebendo o tratamento. Aproximadamente 96% dos pacientes em cada braço ou permaneceram em tratamento ou no seguimento de sobrevida e progressão após descontinuação do tratamento. As razões mais comuns para a descontinuação do tratamento foram a progressão da doença (nilotinibe, n= 4; imatinibe, n=6) e falha do tratamento (nilotinibe, n=6; imatinibe, n=3). A mediana do tempo de tratamento foi de 22,3 meses no braço nilotinibe e 22,6 meses no braço imatinibe.

A taxa de pacientes que atingiram a RMM no período de 12 meses foi significativamente maior ( $p<0,0001$ ) no grupo tratado com nilotinibe (52,2%; IC 95%: 43,4% a 60,9%) do que no grupo tratado com imatinibe (27,8%; IC 95%: 20,4% a 36,3%). Este resultado foi observado em todos os grupos de risco Sokal, incluindo o grupo de pacientes com escores mais altos (Tabela 11) e foi independente do uso prévio de INFa. A incidência cumulativa de RMM também foi maior com nilotinibe *versus* imatinibe no decorrer do período de 24 meses de acompanhamento (Figura 11). Em 24 meses, 68/134 pacientes tratados com nilotinibe alcançaram RMM durável *versus* 37/133 no grupo tratado com imatinibe. A mediana de tempo para que os pacientes atingissem RMM foi de 5,55 meses no grupo nilotinibe e 10,86 meses no grupo imatinibe.

**Tabela 11. RMM em 12 meses. Wang 2015<sup>42</sup>.**

	Nilotinibe, n (%)	Imatinibe, n (%)	Diferença da taxa de resposta de nilotinibe <i>versus</i> imatinibe, % (IC 95%)
<b>Global</b>	134	133	-
<b>Pacientes com resposta</b>	70 (52,2)	37 (27,8)	24,4 (13,0 a 35,8)
<b>p <i>versus</i> imatinibe</b>	<0,0001	-	-
<b>Escore Sokal de alto risco*</b>	21	21	-
<b>Pacientes com resposta<sup>§</sup></b>	8 (38,1)	2 (9,5)	28,6 (4,3 a 52,8)

IC: intervalo de confiança; \*número total de pacientes em cada subgrupo.



RMM: resposta molecular maior; IC: intervalo de confiança.

**Figura 11. Incidência cumulativa de RMM. Wang 2015<sup>42</sup>.**

As taxas de RCC foram elevadas e comparáveis entre os braços do estudo, sendo o percentual de pacientes que alcançaram essa resposta de 66,4% (IC 95%: 57,8% a 74,3%) no grupo nilotinibe e 57,1% (IC 95%: 48,3% a 65,7%) no grupo imatinibe no período de 6 meses, 77,6% (IC 95%: 69,6% a 84,4%) *versus* 80,5% (IC 95%: 72,7% a 86,8%), respectivamente, no período de 12 meses, e 83,6% (IC 95%: 76,2% a 89,4%) *versus* 86,5% (IC 95%: 79,5% a 91,8%), respectivamente, em 24 meses.

Entre pacientes com transcritos típicos no *baseline* e análises moleculares avaliáveis no período de 3 meses, a taxa de *BCR-ABL* <sup>1<sup>st</sup></sup> ≤10% neste período foi de 82,0% (105/128) para os pacientes tratados com nilotinibe e 66,7% (86/129) para os pacientes tratados com imatinibe.

As taxas de SLE foram similares entre os dois braços de estudo em 24 meses: 91,7% (IC 95%: 85,1% a 95,5%) no grupo nilotinibe *versus* 93,8% (IC 95%: 87,9% a 96,8%) no grupo imatinibe. Seis pacientes em cada grupo progrediram para fase acelerada (FA) ou crise blástica (CB). A taxa estimada do estado livre de progressão para FA / CB aos 24 meses foi de 95,4% para cada braço. Nenhum óbito ocorreu durante o tratamento em ambos os braços. Dois pacientes em cada braço morreram ≥ 28 dias após a descontinuação do tratamento em estudo, incluindo um evento em cada braço devido à progressão da doença. Em ambos os braços de tratamento, a SG estimada em 24 meses foi de 98,5%.

No braço nilotinibe, 4 pacientes interromperam o tratamento devido aos EAs (insuficiência da medula óssea, hemorragia cerebral, hiperbilirrubinemia e neutropenia-1 cada). No braço imatinibe, 2 pacientes interromperam devido aos EAs (linfoma não-Hodgkin recorrente e trombocitose no contexto de falha do tratamento -1 cada).

O perfil de segurança foi semelhante ao reportado em outros estudos. De modo geral, em 24 meses, 68,4% (91/133) dos pacientes no grupo nilotinibe e 59,8% (79/132) dos pacientes no grupo imatinibe apresentaram EAs levando ao ajuste de dose ou interrupção. Em ambos os braços, o EA mais comumente associado ao ajuste de dose ou interrupção foi trombocitopenia (20,3% com nilotinibe *versus* 17,4% com imatinibe). A maioria dos EAs não laboratoriais observados nos dois grupos foi de grau 1/2.

O EA não laboratorial mais comum com o uso de nilotinibe foi erupção cutânea. O EA não laboratorial mais comum com o uso de imatinibe foi o edema palpebral, que contribuiu para uma maior frequência total de eventos adversos relacionados à retenção de líquidos no imatinibe (34,8%) do que no nilotinibe (7,5%). Todos os EAs de retenção de fluidos, em ambos os braços, foram grau 1/2. Nove pacientes (6,8%) em cada braço tiveram um intervalo QTcF absoluto.450 ms; nenhum paciente teve um intervalo QTcF absoluto > 480 ms.

No braço do nilotinibe, um paciente com história de infarto cerebral apresentou um evento cerebrovascular isquêmico de grau 3. Nenhum outro evento cardiovascular isquêmico, incluindo doença arterial periférica, ocorreu em ambos os braços. Um paciente no braço do nilotinibe, com história prévia de diabetes mellitus, apresentou diabetes mellitus recorrente. Hipertensão foi relatada em um paciente tratado com nilotinibe *versus* nenhum paciente tratado com imatinibe.

Os autores discutem que o estudo ENESTchina apresentou superioridade do nilotinibe quando comparado ao imatinibe para o desfecho primário do estudo, de RMM de 12 meses, independentemente dos escores de risco Sokal apresentados pelos pacientes e uso prévio de INFa, fornecendo a primeira confirmação prospectiva dos resultados do estudo pivotal ENESTnd na população chinesa.

Em contraste com o padrão observado para as taxas de RMM, as taxas de resposta citogenética foram semelhantes entre os braços. Isso foi particularmente verdadeiro em momentos posteriores, quando a maioria dos pacientes avaliados (em ambos os braços) estava em RCC. Taxas em seis meses de RCC foram numericamente maiores com



nilotinibe vs imatinibe (sem diferença estatística); em 24 meses, as taxas RCC foram comparáveis entre os braços.

Os autores ainda discutem que as características basais dos pacientes sugerem que a população do ENESTchina pode ter tido um prognóstico mais favorável do que os pacientes incluídos no estudo pivotal ENESTnd. Em comparação com os pacientes do ENESTnd, os pacientes do ENESTchina tenderam a ser mais jovens (idade mediana dos pacientes no ENESTnd foi de 47 anos no braço nilotinibe e 46 anos no braço imatinibe, em comparação com 41 e 39 anos, respectivamente, no estudo ENESTchina). Além disso, a população no estudo ENESTchina apresentou menores pontuações de risco Sokal (no estudo ENESTnd, 37%, 36% e 28% dos pacientes em cada braço estavam em risco Sokal baixo, intermediário e alto, respectivamente, em comparação com 51% -52%, 32% -33% e 16%, respectivamente, no ENESTchina). A razão para essas diferenças é desconhecida, embora dados epidemiológicos sugiram que a LMC tende a ocorrer em uma idade mais jovem em pacientes asiáticos do que em outras populações, e porque o cálculo do escore de risco Sokal leva em consideração a idade do paciente.

Além disso, diferentemente do estudo ENESTnd, no qual o nilotinibe resultou em maiores taxas de estado livre de progressão para FA / CB do que o imatinibe, as taxas do estado livre de progressão para FA / CB foram altas e idênticas em ambos os braços no estudo ENESTchina. As taxas de SG e RCC também foram altas e similares em ambos os braços. Embora os dados não possam ser comparados entre os estudos, é notável que as taxas de estado livre de progressão para FA / CB, SG e RCC obtidas com imatinibe foram todas numericamente mais altas no estudo ENESTchina vs estudo ENESTnd, enquanto que as taxas obtidas com nilotinibe foram semelhantes entre os estudos; e que, a razão para essa diferença, é desconhecida. Comentam que ela pode ser parcialmente explicada pelo prognóstico relativamente favorável dos pacientes no estudo ENESTchina (em termos de pontuação de risco de Sokal e idade) ou potencial para uma melhor gestão dos pacientes tratados com imatinibe no estudo ENESTchina vs os estudos anteriores. A baixa frequência de mutações BCR-ABL1 em ambos os braços do estudo ENESTchina pode ser similarmente relacionada aos baixos escores de risco de Sokal e altas taxas de resposta entre os pacientes neste estudo.

Por fim, comentam do perfil de segurança semelhante ao dos estudos anteriores, e concluem sobre a superioridade demonstrada do nilotinibe comparado ao imatinibe em pacientes chineses recém diagnosticados com LMC em fase crônica.



## Estudo ENEST1st (Hochhaus 2016)

Hochhaus *et al.*, 2016<sup>43</sup>, reportaram resultados de 24 meses do ENEST1st, um estudo clínico de fase 3b, de braço único, aberto, multicêntrico, com o objetivo de investigar a eficácia e segurança de nilotinibe no tratamento de pacientes recém diagnosticados com LMC Ph+ em fase crônica, ou Ph- *BCR-ABL*+ em fase crônica. Para que sejam atendidas as especificações da pergunta de pesquisa deste dossiê, apenas os desfechos acerca da população de pacientes com LMC Ph+ em fase crônica serão incluídos na descrição do estudo.

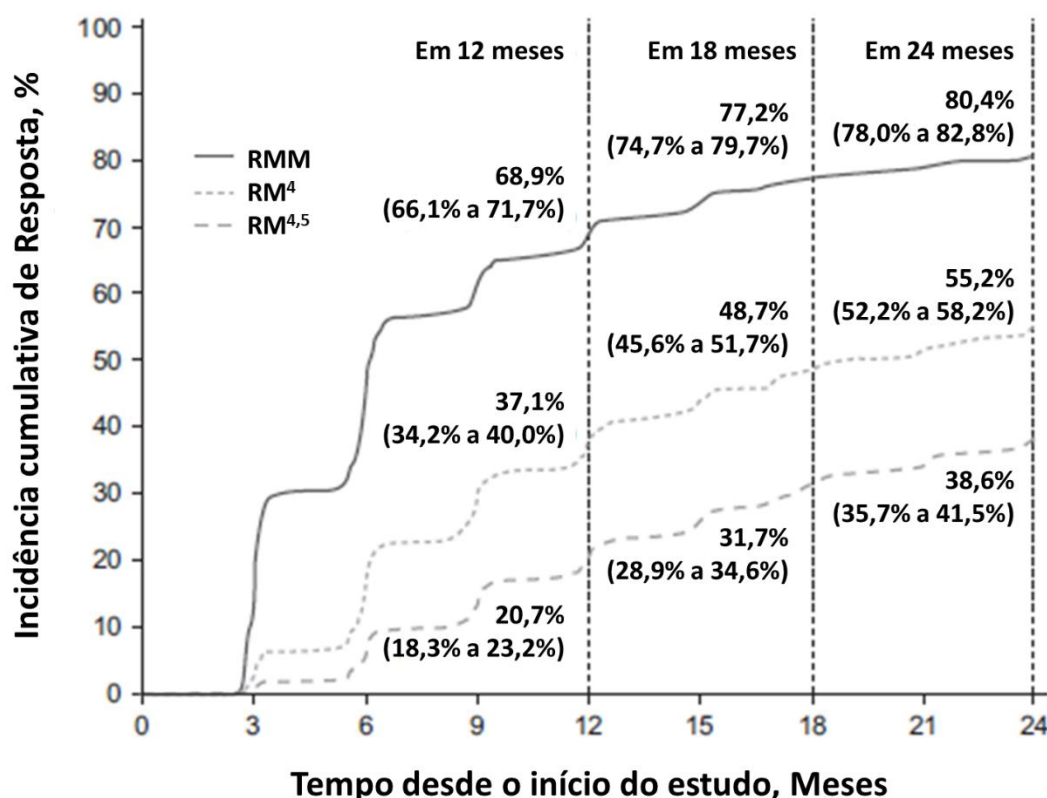
Para isso, foram elegíveis pacientes adultos  $\geq 18$  anos com LMC Ph+ diagnosticada em até 6 meses e com confirmação citogenética. Também foi requerido para inclusão que os pacientes apresentassem status de performance *World Health Organization*  $\leq 2$ . Pacientes foram excluídos caso tivessem sido previamente tratados com hidroxiureia por  $> 6$  meses ou imatinibe por  $> 3$  meses, apresentassem deficiência da função cardíaca, histórico de pancreatite aguda ou crônica, deficiência da função gastrointestinal, condições médicas não-controladas que acarretassem em risco de segurança ou comprometessem o cumprimento do protocolo do estudo, cirurgia maior no período de duas semanas antes do início do estudo ou não-recuperação de efeitos colaterais de cirurgia, tratamento concomitante com medicamentos com potencial de prolongar o intervalo QT ou fortes indutores ou inibidores do citocromo P450 3A4.

O desfecho primário foi a taxa de RM<sup>4</sup> (*BCR-ABL*1<sup>IS</sup>  $\leq 0,01\%$  ou *BCR-ABL*1<sup>IS</sup> indetectável em amostras com  $\geq 10.000$  transcritos de *ABL*1) em 18 meses. Desfechos secundários incluíram a taxa de RCC, RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> (*BCR-ABL*1<sup>IS</sup> detectável  $\leq 0,0032\%$  ou *BCR-ABL*1<sup>IS</sup> indetectável em amostras com  $\geq 32.000$  transcritos de *ABL*1) em 12 e em 24 meses, progressão para fase acelerada ou blástica, SLP, SG e segurança.

O total de 1.089 pacientes elegíveis foram incluídos no estudo e receberam pelo menos uma dose de 300 mg de nilotinibe. Destes, 80,9% (881 pacientes) completaram os 24 meses de estudo, e 19,1% (208 pacientes) descontinuaram o mesmo. O escore de risco Sokal foi baixo em 34,6% dos pacientes, intermediário em 37,5% e alto em 18,1%.

Na população de análise molecular (1.052 pacientes), a taxa de RM<sup>4</sup> em 18 meses foi de 38,4% (404 pacientes; IC 95%: 35,5% a 41,3%). As taxas cumulativas de RMM, RM<sup>4</sup>

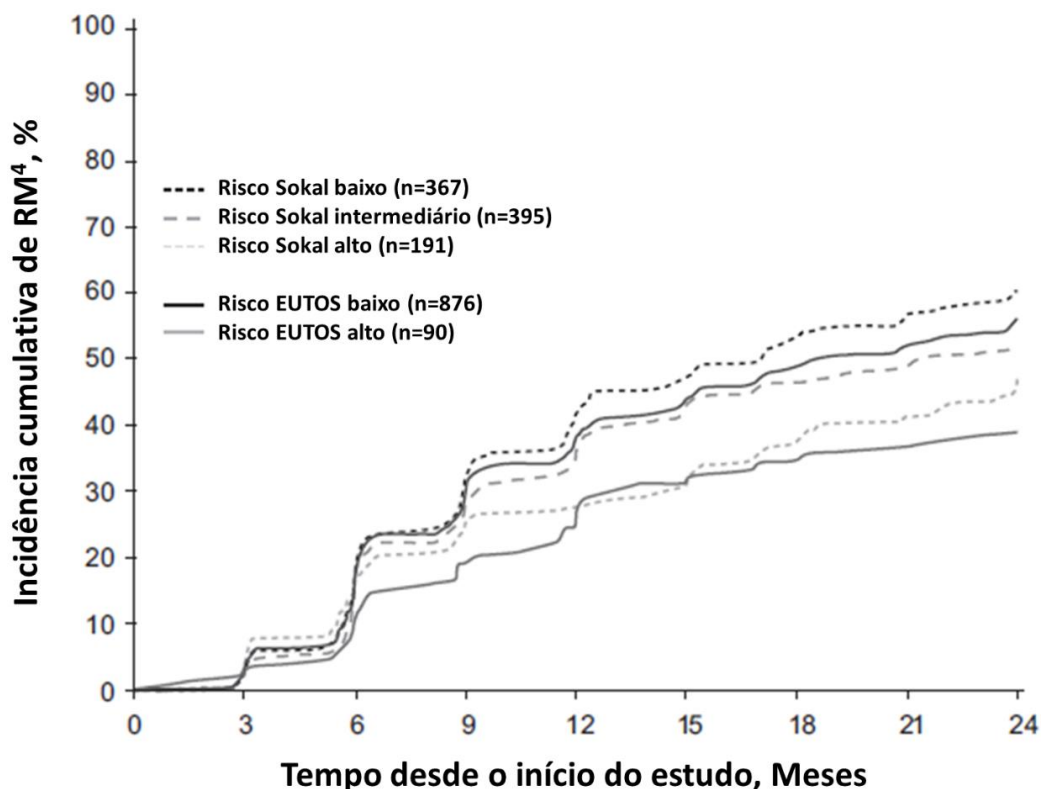
e RM<sup>4,5</sup> em 24 meses foram de 80,4% (846 pacientes), 55,2% (581 pacientes) e 38,6% (406 pacientes), respectivamente (Figura 12). Entre os pacientes que permaneceram no estudo aos 18 e 24 meses, 13,7% (121/886) e 9,2% (79/855) não atingiram a RMM aos 18 ou 24 meses, respectivamente.



RMM: resposta molecular maior ( $BCR-ABL\ 1^{IS} \leq 0,1\%$ ); RM<sup>4</sup>: resposta molecular ( $BCR-ABL\ 1^{IS} \leq 0,01\%$ ); RM<sup>4,5</sup>: resposta molecular ( $BCR-ABL\ 1^{IS} \leq 0,0032\%$ ).

**Figura 12. Taxas de respostas moleculares cumulativas para RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> na população de análise molecular (n=1052). Hochhaus, 2016<sup>43</sup>.**

A avaliação conforme o escore Sokal indicou que, em 24 meses, as taxas de RM<sup>4</sup> em pacientes com escores baixo, intermediário e alto foram de 44,7% (164/367 pacientes; IC 95%: 39,6% a 49,8%), 39,7% (157/395 pacientes; IC 95%: 34,9% a 44,6%) e 31,4% (60/191 pacientes; 24,8% a 38,0%), respectivamente (Figura 13).



RM<sup>4</sup>: resposta molecular ( $BCR-ABL1^{IS} \leq 0,01\%$ ); EUTOS: *European Treatment and Outcomes Study*.

**Figura 13. Taxas de RM<sup>4</sup> cumulativas em pacientes de acordo com escore de risco Sokal e EUTOS. Hochhaus 2016<sup>43</sup>.**

Dentre os pacientes na população de análise citogenética, composta pelos pacientes com LMC Ph+ confirmada citogeneticamente (983 pacientes), 67,3% (662 pacientes; IC 95%: 64,4% a 70,3%) alcançaram RCC em 6 meses e 82,5% (881 pacientes; IC 95%: 80,1% a 84,9%) em 12 meses.

A SG estimada em 24 meses foi de 98,9% (IC 95%: 98,0% a 99,4%), com 13 mortes contabilizadas. Três pacientes progrediram para fase acelerada e três para crise blástica da LMC durante o tratamento, permanecendo os seis vivos no período de 24 meses. Aos 24 meses, a taxa estimada de sobre vida livre de progressão para FA / CB no tratamento foi de 99,4% (IC 95%, 98,7-99,7%).

Com relação à segurança, *rash*, prurido e cefaleia foram os EAs não-hematológicos mais comuns, reportados em 21,4% (233 pacientes), 16,5% (180 pacientes) e 15,2% (166 pacientes). Trombocitopenia e neutropenia de grau 3 e 4 foram reportadas em

6,0% (n=65) e 4,8% (n=52) dos pacientes, respectivamente. Anormalidades bioquímicas de grau 3 e 4 como queda dos níveis de fosfato e aumento da atividade de lipases ocorreram em 14,3% (n=156) e 7,2% (n=78) dos pacientes, respectivamente.

Nenhum paciente foi diagnosticado com hipertensão pulmonar. Arritmia e arritmia supraventricular foram relatadas em 0,6% (n = 6) e 0,1% (n = 1) dos pacientes, respectivamente (incluindo arritmia grau 3/4 em 1 paciente). Insuficiência cardíaca congestiva foi relatada em 0,3% dos pacientes (n = 3; todos grau 3). Eventos cardiovasculares isquêmicos ocorreram em 6,0% dos pacientes (n = 65; grau 3/4, 3,5%), incluindo doença arterial periférica em 1,9% (n = 21; grau 3/4, 0,7%), doença cardíaca isquêmica em 3,4% (n = 37; grau 3/4, 2,2%) e eventos cerebrovasculares isquêmicos em 0,8% (n = 9; grau 3/4, 0,6%). Quatro pacientes morreram devido a eventos cardiovasculares isquêmicos, um devido à insuficiência cardíaca congestiva, um ao infarto cerebral, um de insuficiência cardíaca e um de acidente vascular cerebral isquêmico (a morte por acidente vascular cerebral isquêmico ocorreu > 24 meses após a primeira dose do medicamento do estudo; portanto, não foi considerada na análise de sobrevida).

O estudo ENEST1st foi o primeiro estudo a investigar a resposta molecular profunda como desfecho primário. Os resultados deste estudo confirmam as altas taxas de respostas profundas obtidas com o nilotinibe. As altas taxas de resposta e baixas taxas de progressão para fase acelerada ou blástica da doença observadas ao longo do estudo demonstram a eficácia do tratamento com nilotinibe em primeira linha para a maioria dos pacientes com LMC Ph+ em fase crônica. Destaca-se que, desta população, 18% dos pacientes apresentavam escore Sokal de alto risco.

### **3.5.3 Análise da qualidade da evidência**

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 12.

A qualidade da evidência foi avaliada como moderada para todos os desfechos reportados, por conta da presença de risco de viés nos estudos, especificamente porque o estudo ENESTnd e ENESTChina não apresentaram esquema de cegamento, porém os desfechos foram objetivos, pouco passíveis de sofrerem a influência do conhecimento acerca do tratamento recebido. Nos demais estudos, esses domínios estão adequadamente reportados. Houve consistência e precisão adequada dos achados entre os diferentes períodos de seguimento do estudo ENESTnd, bem como

dos demais estudos que compuseram o corpo das evidências. Viés de publicação não pôde ser avaliado, dado o baixo número de estudos.

**Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.**

Desfecho	Classificação
<b>Resposta citogenética completa</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Resposta molecular maior</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Resposta molecular<sup>4</sup></b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Resposta molecular<sup>4,5</sup></b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Resposta molecular precoce</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Sobrevida global</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Perfil de segurança</b>	( ) Alta (X ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

### 3.5.4 Resumo das principais características e relevância dos estudos incluídos.

**Tabela 13. Estudos clínicos incluídos para análise.**

Autor, data	Saglio, 2010 <sup>11</sup>	Hughes, 2014 <sup>31</sup>	Hochhaus, 2016 <sup>27</sup>	Wang, 2015 <sup>42</sup>	Hochhaus, 2016 <sup>43</sup>
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Argentina, Áustria, Bélgica, Brasil, Canadá, Colômbia, República Checa, Dinamarca, Egito, Finlândia, França, Alemanha, Hong Kong, Hungria, Itália, Japão, Coreia do Sul, Malásia, México, Holanda, Noruega, Polônia, Portugal, Rússia, Singapura, Eslováquia, África do Sul, Espanha, Suécia, Suíça, Taiwan, Tailândia, Turquia, Reino Unido e Venezuela.	Idem Saglio, 2010 (11)	Idem Saglio, 2010 (11)	China.	Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, República Checa, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Itália, Letônia, Lituânia, Holanda, Noruega, Polônia, Portugal, Romênia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido.
Desenho	ECR de fase III, aberto, multicêntrico.	Idem Saglio, 2010 (11)	Idem Saglio, 2010 (11)	Idem Saglio, 2010 (11)	Estudo clínico de fase III, aberto, multicêntrico, de braço único.
População	Pacientes adultos com diagnóstico recente de LMC Ph+ em fase crônica.	Idem Saglio, 2010 (11)	Idem Saglio, 2010 (11)	Pacientes chineses adultos com diagnóstico recente de LMC Ph+ em fase crônica.	Pacientes adultos ≥18 anos com diagnóstico recente de LMC Ph+ em fase crônica, e com confirmação genética.
Intervenção e comparadores	Nilotibe (300 mg duas vezes ao dia) <i>versus</i> nilotinibe (400 mg duas vezes ao dia)	Idem Saglio, 2010 (11)	Idem Saglio, 2010 (11)	Nilotibe (300 mg duas vezes ao dia) <i>versus</i> imatinibe (400 mg uma vez ao dia)	Nilotinibe (300 mg duas vezes ao dia)

versus imatinibe (400 mg  
uma vez ao dia)



Desfechos	<b>Desfecho primário:</b> RMM em 12 meses. <b>Desfechos secundários:</b> RCC em 12 meses, SLP e segurança.	<b>Desfecho primário:</b> RMP.	<b>Em 5 anos:</b> RMM, RM <sup>4</sup> , RM <sup>4,5</sup> , progressão para fase acelerada ou blástica, SLE, SLP, SG e segurança.	RMM, RCC, RMP, SLE, SG e segurança.	<b>Desfecho primário:</b> RM <sup>4</sup> em 18 meses.  <b>Desfechos secundários:</b> RCC, RMM, RM <sup>4</sup> , RM <sup>4,5</sup> , progressão para fase acelerada ou blástica, SLP, SG e segurança.
Resultados	<p><b><u>RMM em 12 meses:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>44% dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 43% dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 22% dos pacientes tratados com imatinibe (p&lt;0,001);</li> <li>Escore Sokal de alto risco: 41% dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 32% dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 17% dos pacientes tratados com imatinibe.</li> </ul> <p><b><u>RCC em 12 meses:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80% dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 78% dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 65% dos pacientes</li> </ul>	<p><b><u>RMP</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>% de pacientes que alcançaram RMP: 91% dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 89% dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 67% dos pacientes tratados com imatinibe.</li> <li>Escore Sokal de alto risco: falha da RMP em 14% dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 18% dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 56% dos pacientes tratados com imatinibe.</li> </ul>	<p><b><u>RMM (% de pacientes):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>77,0% (IC 95%: 71,6 a 81,7%) dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 77,2% (IC 95%: 71,9 a 82,0%) dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 60,4% (IC 95%: 54,5 a 66,2%) dos pacientes tratados com imatinibe;</li> </ul> <p><b><u>RM<sup>4</sup></u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>65,6% (IC 95%: 59,7 a 71,1%) dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 63,0% (IC 95%: 57,1 a 68,6%) dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 41,7% (IC 95%: 35,9 a 47,7%) dos pacientes tratados com imatinibe;</li> </ul> <p><b><u>RM<sup>4,5</sup></u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>53,5% (IC 95%: 47,5 a 59,5%) dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 52,3% (IC 95%: 46,3 a 58,3%) dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 31,4% (IC 95%: 26,1 a 37,2%) dos pacientes tratados com imatinibe;</li> </ul>	<p><b><u>RMM</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>52,2% (IC 95%: 43,4 a 60,9%) dos pacientes tratados com nilotinibe <i>versus</i> 27,8% (IC 95%: 20,4 a 36,3%) dos pacientes tratados com imatinibe (p&lt;0,0001);</li> <li>Resultado observado em todos os grupos de risco Sokal.</li> </ul> <p><b><u>RCC</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nilotinibe <i>versus</i> imatinibe: 66,4% (IC 95%: 57,8% a 74,3%) <i>versus</i> 57,1% (IC 95%: 48,3% a 65,7%) dos pacientes em 6 meses; 77,6% (IC 95%: 69,6% a 84,4%) <i>versus</i> 80,5% (IC 95%: 72,7% a 86,8%) dos pacientes em 12</li> </ul>	<p><b><u>RM<sup>4</sup> em 18 meses</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>38,4% (IC 95%: 35,5% a 41,3%) dos pacientes.</li> </ul> <p><b><u>RCC</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>67,3% (662 pacientes; IC 95%: 64,4% a 70,3%) em 6 meses e 82,5% (881 pacientes; IC 95%: 80,1% a 84,9%) em 12 meses.</li> </ul> <p><b><u>RMM em 24 meses</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80,4% (846 pacientes).</li> </ul> <p><b><u>RM<sup>4</sup> em 24 meses</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>55,2% (581 pacientes).</li> <li>Escore Sokal de alto risco: 31,4% (60/191)</li> </ul>



<p>tratados com imatinibe (p&lt;0,001);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escore Sokal de alto risco: 74% dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 63% dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 49% dos pacientes tratados com imatinibe.</li> </ul> <p><b><u>SLP</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior tempo até progressão para fase blástica ou acelerada em pacientes tratados com nilotinibe 300 mg (p=0,01) e 400 mg (p=0,004) em comparação com imatinibe.</li> </ul> <p><b><u>Segurança</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil de segurança satisfatório e perfil de EAs favorável para os dois medicamentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de RM<sup>4,5</sup> 16,7% maior com nilotinibe 300 mg comparado ao imatinibe em 3 anos, 17,1% maior em 4 anos e 22,1% maior em 5 anos;</li> <li>• Escore Sokal de alto risco: taxas de RM<sup>4,5</sup> com nilotinibe 300 mg e 400 mg 19,2% a 21,8% maiores, respectivamente, comparado aos resultados correspondentes no braço de tratamento com imatinibe.</li> </ul> <p><b><u>Progressão para fase acelerada ou blástica</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escore Sokal de alto risco: 9,0% dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 5,1% dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 14,1% dos pacientes tratados com imatinibe.</li> </ul> <p><b><u>SLP</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escore Sokal de alto risco: 86,2% (IC 95%: 78,2 a 94,1%) dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 90,0% (IC 95%: 82,9 a 97,1%) dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 82,6% (IC 95%: 73,5 a 97,1%) dos pacientes tratados com imatinibe.</li> </ul> <p><b><u>SG</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escore Sokal de alto risco: 88,8% (IC 95%: 81,4 a 96,1%) dos pacientes tratados com nilotinibe 300 mg <i>versus</i> 91,5% (IC 95%: 84,9 a 98,0%) dos pacientes tratados com nilotinibe 400 mg <i>versus</i> 84,2%</li> </ul>	<p>meses; 83,6% (IC 95%: 76,2% a 89,4%) <i>versus</i> 86,5% (IC 95%: 79,5% a 91,8%) dos pacientes em 24 meses.</p> <p><b><u>RMP</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 82,0% dos pacientes tratados com nilotinibe <i>versus</i> 66,7% dos pacientes tratados com imatinibe.</li> </ul> <p><b><u>SLE</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em 24 meses: 91,7% (IC 95%: 85,1% a 95,5%) dos pacientes tratados com nilotinibe <i>versus</i> 93,8% (IC 95%: 87,9% a 96,8%) dos pacientes tratados com imatinibe.</li> </ul> <p><b><u>SG</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em 24 meses, estimada em 98,5% dos pacientes em ambos os grupos.</li> </ul> <p><b><u>Segurança</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil de segurança satisfatório e perfil de EAs favorável para os dois medicamentos.</li> </ul>	<p>pacientes; IC 95%: 24,8% a 38,0%)</p> <p><b><u>RM<sup>4,5</sup> em 24 meses</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 38,6% (406 pacientes).</li> </ul> <p><b><u>SG</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 98,9% (IC 95%: 98,0% a 99,4%) dos pacientes.</li> </ul> <p><b><u>Segurança</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil de segurança satisfatório e perfil de EAs favorável.</li> </ul>
---	--	---	---



(IC 95%: 75,5 a 92,8%) dos  
pacientes tratados com imatinibe.

**Segurança:**

- Perfil de segurança satisfatório e perfil de EAs favorável para os dois medicamentos.
- Eventos cardiovasculares e elevações nos níveis séricos de colesterol e glicose mais frequentes com nilotinibe *versus* imatinibe.

Nível de  
evidência/

2B/B

2B/B

2B/B

2B/B

2B/B

Grau de  
recomendação

LMC: leucemia mieloide crônica; Ph: philadelphia; ECRs: ensaios clínicos randomizados; RMM: resposta molecular maior; RMP: resposta molecular precoce; RCC: resposta citogenética completa; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SLE: sobrevida livre de eventos; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso.

### 3.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção, evidências científicas encontradas durante a busca que foram publicadas em literatura cinzenta, conforme definido pela Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>41</sup>, incluindo publicações como pôster. As descrições encontradas nessa seção servem como fonte de informação.

#### Hochhaus 2015

Hochhaus *et al.*, 2015<sup>44</sup>, publicaram um resumo de congresso com os resultados referentes aos desfechos de RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> do acompanhamento de 6 anos do estudo ENESTnd.

No período de seis anos de acompanhamento, 151 (53,5%), 155 (55,2%) e 127 (44,9%) pacientes nos grupos tratados com 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia, 400 mg de nilotinibe duas vezes ao dia e imatinibe, respectivamente, permaneceram no tratamento. As taxas acumulativas de RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> em seis anos foram maiores no grupo de tratamento com nilotinibe *versus* imatinibe, tendo mais pacientes tratados com nilotinibe atingido RM<sup>4,5</sup> no grupo Sokal de alto risco (Tabela 14).

Adicionalmente, nilotinibe apresentou um maior percentual de pacientes com *BCR-ABL* <sup>1<sup>IS</sup></sup> ≤ 10% em três meses *versus* imatinibe (nilotinibe 300 mg: 90,7%, nilotinibe 400 mg: 89,2% e imatinibe: 66,7%). Os resultados de RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> sustentada por ≥ 1, ≥ 2 e ≥ 3 para a população geral, também se encontram descritos na Tabela 14.

**Tabela 14. Resultados clínicos entre os grupos de tratamento com nilotinibe *versus* imatinibe em acompanhamento de seis anos. Hochhaus 2015<sup>44</sup>.**

	300 mg nilotinibe duas vezes ao dia (n=282)	400 mg nilotinibe duas vezes ao dia (n=281)	400 mg imatinibe uma vez ao dia (n=283)
<b>Incidência cumulativa de RM profunda</b>			
<b>Pacientes com RM<sup>4</sup> em 6 anos, %<sup>a</sup></b>	66,7	65,1	42,8
<b>Pacientes com RM<sup>4,5</sup> em 6 anos, %</b>			
<b>Total<sup>a</sup></b>	55,7	54,8	32,9

<b>Escore Sokal de alto risco<sup>b</sup></b>	46,2	43,6	24,4
<b><i>BCR-ABL</i> 1<sup>IS</sup> ≤10% em 3 meses<sup>c</sup></b>	65,7	62,8	44,3
<b><i>BCR-ABL</i> 1<sup>IS</sup> &gt;10% em 3 meses<sup>d</sup></b>	8,3	21,4	15,9
<b>Taxas estimadas de RM profunda sustentada entre pacientes que alcançaram resposta em 6 anos</b>			
<b>RM<sup>4</sup> sustentada, %<sup>e</sup></b>			
<b>Por ≥1 ano</b>	84,7	83,2	89,9
<b>Por ≥2 anos</b>	76,9	79,8	79,8
<b>Por ≥3 anos</b>	71,5	75,7	72,6
<b>RM<sup>4,5</sup> sustentada, %<sup>f</sup></b>			
<b>Por ≥1 ano</b>	81,5	84,3	84,4
<b>Por ≥2 anos</b>	73,1	77,8	76,9
<b>Por ≥3 anos</b>	66,3	76,7	70,6

<sup>a</sup>: Todos os pacientes randomizados; <sup>b</sup>: Pacientes com Sokal de alto risco (nilotinibe 300 mg, n=78; nilotinibe 400 mg, n=78; imatinibe, n=78); <sup>c</sup>: Pacientes com *BCR-ABL* 1<sup>IS</sup> ≤10% em 3 meses, porém sem RM<sup>4,5</sup> em 3 meses (nilotinibe 300 mg, n=233; nilotinibe 400 mg, n=231; imatinibe, n=176); <sup>d</sup>: Pacientes com *BCR-ABL* 1<sup>IS</sup> >10% em 3 meses (nilotinibe 300 mg, n=24; nilotinibe 400 mg, n=28; imatinibe, n=88); <sup>e</sup>: nilotinibe 300 mg, n=190 (67,4% dos pacientes randomizados), nilotinibe 400 mg, n=184 (65,5%) e imatinibe, n=124 (43,8%); <sup>f</sup>: nilotinibe 300 mg, n=159 (56,4% dos pacientes randomizados), nilotinibe 400 mg, n=158 (56,2%) e imatinibe, n=96 (33,9%); RM: resposta molecular; RM<sup>4</sup>: *BCR-ABL* 1<sup>IS</sup> ≤0,01%; RM<sup>4,5</sup>: *BCR-ABL* 1<sup>IS</sup> ≤0,0032%.

O estudo concluiu que o tratamento com nilotinibe resultou em taxas mais altas de RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> do que o tratamento com imatinibe e, uma vez alcançadas, estas RMs profundas foram sustentadas nos três braços de tratamento, com > 80% dos pacientes que alcançaram RM<sup>4,5</sup> tendo mantido esta resposta por mais de um ano, sendo estes resultados observado também em pacientes com escore Sokal de alto risco.

## 4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A eficácia clínica e a segurança de nilotinibe no tratamento de pacientes com diagnóstico recente de LMC em fase crônica cromossomo Ph+ com escore Sokal de alto risco foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos cinco estudos para compor a avaliação clínica, sendo dois ECR<sup>11,43</sup>, duas subanálises do estudo ENESTnd e um estudo observacional de braço único<sup>27,31,42</sup>. Não foram localizados estudos econômicos para a população de interesse.

O nilotinibe foi avaliado no estudo de fase III ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-newly diagnosed patients*), evidenciando maiores proporções de pacientes alcançando a RMM em 12 meses em ambas as doses de nilotinibe, 300mg e 400 mg, quando comparadas ao imatinibe, tanto na população total do estudo, quanto no estrato de pacientes com alto risco Sokal. Além disso, houve uma melhora no tempo até progressão da doença para a fase blástica/acelerada nos casos ocorridos no estudo. As demais publicações, representando seguimentos de mais longo prazos, até cinco anos, continuaram a evidenciar maiores proporções de pacientes atingindo RMM com o uso de nilotinibe quando comparado ao imatinibe. Ainda, no estudo observacional que incluiu 1.085 pacientes e cujos desfechos avaliados foram as respostas moleculares profundas (RM<sub>4</sub>, RM<sub>4,5</sub>), o nilotinibe 300 mg também demonstrou superioridade em relação ao imatinibe na proporção de pacientes com alto risco Sokal que alcançaram as respostas clínicas esperadas. Os achados de eficácia foram consistentes em todos os estudos considerados.

Nas duas últimas décadas, a introdução de inibidores da tirosina quinase (TKIs) revolucionou o tratamento da LMC. O imatinibe é o representante mais antigo da classe, com sua eficácia e segurança confirmada em seguimento de 10 anos do estudo IRIS, evidenciando uma mediana de sobrevida global estimada em 83%<sup>45</sup>. Entretanto, quando os pacientes foram estratificados de acordo com o risco Sokal, os resultados não se mantiveram consistentes. Assim, os pacientes com altas pontuações Sokal tiveram menor sobrevida global em 10 anos (69%) em comparação àqueles com escores intermediários (80%) ou baixos (90%)<sup>45</sup>, o que evidencia que os pacientes com risco Sokal alto são pacientes mais graves e não respondem da mesma forma ao tratamento com imatinibe. Notavelmente, esse padrão de resposta inferior no estrato de mais alto de risco não foi observado nos estudos incluídos no presente relatório, onde os

pacientes com risco Sokal intermediário ou alto tratados com nilotinibe apresentaram taxas mais altas de respostas (RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup>) e menor progressão para as fases aceleradas e crises blásticas quando comparado aos pacientes que receberam imatinibe. Em decorrência desses achados, diretrizes clínicas incluíram nilotinibe como uma alternativa preferível ao imatinibe como terapia de primeira linha em pacientes de risco Sokal intermediário e alto<sup>46</sup>, reconhecendo ser a melhor opção em primeira linha para esses pacientes.


O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e o *European LeukemiaNet* (ELN) delinearam marcos de resposta em vários pontos no tempo após o início da terapia<sup>19,46</sup> para monitorar o paciente com LMC. Em comum, ambos valorizam o valor preditivo de alcançar uma RCC (ou alternativamente um nível de transcrito BCR-ABL1 <1%) em 12 meses, sendo que os pacientes incapazes de alcançar tal resposta são classificados como em falha evidente ao tratamento. Quando se considera a Resposta Molecular Precoce (RMP), definida como nível de transcrito BCR-ABL1 <10% em 3 meses, o NCCN estabelece que a falha na obtenção da resposta é um critério para modificação do tratamento<sup>46</sup>. De fato, a taxa de declínio inicial nos níveis de transcrição BCR-ABL provou ser um preditor confiável de desfechos subsequentes em pacientes com LMC na fase crônica em primeira linha com imatinibe<sup>47,48</sup> bem como em pacientes que recebem nilotinibe ou dasatinibe<sup>49,50</sup>. Resultados recentes do estudo *Therapeutic Intensification in De Novo Leukemia* (TIDEL) demonstraram que pacientes com BCR-ABL1 > 10% em 3 meses em uso de imatinibe apresentaram risco aumentado de progressão para a fase blástica e baixas taxas de RMM e RM<sub>4,5</sub> em 1 e 2 anos, apesar de ter a dose de imatinibe escalonada ou mudar para o tratamento com nilotinibe depois de 3 meses<sup>51</sup>.

Os resultados referentes ao seguimento de 4 anos do estudo ENESTnd confirmaram o forte valor preditivo dos níveis de BCR-ABL em 3 meses<sup>31</sup>, evidenciando que as taxas de resposta molecular, SLP e SG foram menores em pacientes com falha na RMP quando comparados aos pacientes que alcançaram RMP. Ainda, os pacientes com falha de RMP quase não atingiram MR<sub>4,5</sub> (o que está associado com a melhora de desfechos de longo prazo). Mais que isso, o estudo também evidenciou uma menor porcentagem de pacientes com falha de EMR no braço do nilotinibe quando comparado ao imatinibe, conferindo mais uma vantagem do nilotinibe em relação ao imatinibe. Especificamente nos pacientes com alto risco Sokal, o estudo evidenciou que estes foram muito mais propensos a obter RMP com nilotinibe do que com imatinibe, com falha de RMP

observada em mais da metade (56%) dos pacientes com altos escores de risco Sokal no braço imatinibe versus 14% e 18% nos braços com nilotinibe 300mg e 400mg, respectivamente.

Apesar da efetividade do imatinibe no tratamento da LMC, uma proporção importante de pacientes ainda progride para as fases mais agressivas da doença quando em terapia com imatinibe, sendo a causa mais frequente as mutações pontuais no domínio ABL quinase<sup>40</sup>. Ainda que aumentos de dose pudessem compensar o prejuízo na afinidade de ligação do imatinibe ao receptor, as evidências demonstram um aumento importante no perfil de toxicidade do imatinibe quando suas doses são aumentadas<sup>52,53</sup>. Dessa forma, apesar dos efeitos positivos, até 50% dos pacientes descontinuaram o tratamento por não apresentarem resposta adequada e/ou apresentarem EAs intoleráveis, necessitando de uma segunda linha de tratamento<sup>26,45</sup>. Portanto, alternativas de tratamento com resultados mais consistentes são altamente desejáveis.

Os iTQs de primeira e segunda geração compartilham inúmeros efeitos colaterais de todas as classes, incluindo mielossupressão, erupção cutânea, mialgia / artralgia, retenção de líquidos e toxicidade hepática. O imatinibe é considerado intolerável para alguns pacientes. Em situações de indivíduos com edema significativo e / ou desconforto gastrointestinal decorrentes do uso do imatinibe, por exemplo, o nilotinibe tem sido a melhor alternativa de tratamento. A decisão acerca da escolha do iTQ utilizado pelo paciente também precisa ser pautada no perfil de segurança do tratamento, sendo indispensável uma avaliação minuciosa das comorbidades do paciente<sup>54</sup>. De uma maneira geral, os estudos incluídos no presente relatório evidenciaram que as taxas de EAs de grau 3/4, EAs graves e EAs que levaram à descontinuação do tratamento em estudo foram semelhantes com o uso de nilotinibe 300 mg e imatinibe, o que demonstra um perfil tolerável de eventos com o uso de nilotinibe. Embora ambos os braços de nilotinibe tenham mostrado eficácia semelhante, vários tipos de EAs e anormalidades laboratoriais foram mais comuns com nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia do que com a dose aprovada de 300 mg duas vezes ao dia. Adicionalmente, porque as taxas de eventos cardiovasculares ocorreram em 13,4% dos pacientes no grupo de 400 mg em comparação com 7,5% no grupo de 300 mg, a dose inicial recomendada de nilotinibe em pacientes com LMC em fase crônica recentemente diagnosticada e de 300 mg por dia. Por consequência dos achados cardiovasculares do estudo, pacientes com doenças cardiovasculares prévias ou pancreatite devem ser avaliados com cautela para receberem tratamento com nilotinibe.



Complementando a análise das evidências de eficácia e segurança de Tasigna® (nilotinibe), os resultados da análise econômica sugerem que a incorporação do medicamento é custo-efetivo em relação à alternativa atualmente disponível para o tratamento dos pacientes com LMC e Sokal alto risco.

Desta forma, diante do discutido, conclui-se que o nilotinibe é a opção terapêutica mais eficaz para tratar os pacientes com LMC recém diagnosticados em fase crônica que apresentam alto risco Sokal, sendo a melhor opção terapêutica para esses pacientes, que apresentam respostas subótimas com o uso do tratamento padrão com imatinibe, e que realmente poderiam se beneficiar com o nilotinibe em primeira linha de tratamento. Além de sua eficácia superior, a sua incorporação como opção terapêutica em primeira linha para esses pacientes demonstrou ser uma opção custo-efetiva para o SSS, com um impacto orçamentário previsível e limitado para o sistema no horizonte temporal considerado nas análises.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde . Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da S. Leucemia - Subtipos. 2015.
2. Ministério da Saúde . Secretaria de Atenção à S. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
3. The American Cancer S. Cancer Facts & Figures 2016. Cancer Facts & Figures 2016 2016:1-9.
4. Ministérios da Saúde . Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da S. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
5. Sociedade Brasileira de Oncologia C. Manual de Condutas 2011. Revista da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica 2011:589-.
6. Surveillance E, End Results P. Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Statistics Facts. 2018.
7. Firwana B, Sonbol MB, Diab M, et al. Tyrosine kinase inhibitors as a first-line treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: A mixed-treatment comparison. International journal of cancer Journal international du cancer 2016;138:1545-53.
8. Bortolheiro TC, Chiatton CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2008;30:3-7.
9. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. American Journal of Hematology 2016;91:252-65.
10. Associação Brasileira de Hematologia e H, Sociedade Brasileira de P, Sociedade Brasileira de P. Leucemia mielóide crônica: Associação Médica Brasileira; 2013.
11. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. The New England journal of medicine 2010;362:2251-9.
12. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood 2011;118:686-92.
13. Jiang BG, Kim D-W, Shih L-Y, et al. Sokal Risk Score Is Superior to Hasford and EUTOS in Determining Survival Outcomes for Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients. 2015.
14. Jabbour EJ, Kanterjian H. CME Information : Chronic myeloid leukemia : 2014 update. American Journal of Hematology 2014;89:547-56.





- 
15. Ministério da Saúde . Instituto Nacional de C. Condutas do INCA: Leucemia mielóide crônica. Revista Brasileira de Cancerologia 2003;49:5-8.
  16. Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clinic proceedings 2006;81:973-88.
  17. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017;28:iv41-iv51.
  18. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Myeloid Leukemia. v4.2018. Harrison's Principles of Internal Medicine 2018:687-95.
  19. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. Blood 2013;122:872-84.
  20. National Comprehensive Cancer N. Chronic Myelogenous Leukemia - NCC Evidence Blocks Version 1.2016. NCCN; 2016:107-.
  21. The American Cancer S. Leukemia--Chronic Myeloid (Myelogenous)2016.
  22. Dulucq S, Mahon FX. Deep molecular responses for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Cancer Medicine 2016;5:2398-411.
  23. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. The New England journal of medicine 2006;355:2408-17.
  24. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, 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;349:1423-32.
  25. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. The New England journal of medicine 2003;348:994-1004.
  26. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Al E. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 2009;114:462-.
  27. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia 2016;30:1044-54.

28. Cortes J, Saglio G, Baccarani M, et al. Final study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) trial (DASISION, CA180-056). Blood 2014;124:Abstract 152-Abstract
29. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. Clinical cancer research 2005;11:3425-32.
30. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009;23:1054-61.
31. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. Blood 2014;123:1353-60.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária . Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos C. Diário Oficial da União - Aprovação de nilotinibe. 2016:2016-.
33. S.A. NB. TASIGNA® (nilotinibe) [Bula]. 2018:1-26.
34. Food US, Drug A. Nilotinib (Tasigna). 2015.
35. National Institute for Clinical E. Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for treating imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia. NICE; 2016:33-.
36. Manley PW, Stiefl N, Cowan-Jacob SW, et al. Structural resemblances and comparisons of the relative pharmacological properties of imatinib and nilotinib. Bioorganic and Medicinal Chemistry 2010;18:6977-86.
37. Emole J, Talabi T, Pinilla-Ibarz J. Update on the management of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia: Role of nilotinib. Biologics: Targets and Therapy 2016;10:23-31.
38. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. British journal of cancer 2006;94:1765-9.
39. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer research 2005;65:4500-5.
40. Von Bubnoff N, Manley PW, Mestan J, Sanger J, Peschel C, Duyster J. Bcr-Abl resistance screening predicts a limited spectrum of point mutations to be associated with clinical resistance to the Abl kinase inhibitor nilotinib (AMN107). Blood 2006;108:1328-33.

41. Ministério da Saúde . Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e T. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
42. Wang J, Shen Z-x, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase : ENESTchina. 2015;125:2771-9.
43. Hochhaus A, Rosti G, Cross NCP, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. Leukemia 2016;30:57-64.
44. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Impact of Treatment with Frontline Nilotinib (NIL) vs Imatinib (IM) on Sustained Deep Molecular Response (MR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). Blood 2015;126:2781-.
45. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2017;376:917-27.
46. Chronic myeloid leukemia (Version 4.2018) 2018.
47. Branford S, Seymour JF, Grigg A, et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. Clin Cancer Res 2007;13:7080-5.
48. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. Blood 2009;113:6315-21.
49. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. Blood 2013;121:4867-74.
50. Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. Blood 2012;120:291-4.
51. Yeung DT, Osborn MP, White DL, et al. TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. Blood 2015;125:915-23.

52. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009;113:4497-504.
53. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 2010;28:424-30.
54. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016;30:1648-71.
55. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114:4933-8.
56. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841-51.
57. Nakamae H, Shibayama H, Kurokawa M, et al. Nilotinib as frontline therapy for patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the Japanese subgroup of ENESTnd. *International journal of hematology* 2011;93:624-32.
58. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012;26:2197-203.
59. Boons CCLM, Swart EL, Timmers L, Ven PMVD, Janssen JJWM, Hugtenburg JG. Study protocol of the RAND-study : a multicenter , prospective cohort study investigating response and adherence to nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia. 2014:1-6.
60. Guérin A, Chen L, Ionescu-Iltu R, et al. Impact of low-grade adverse events on health-related quality of life in adult patients receiving imatinib or nilotinib for newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase 2014.
61. O'Dwyer ME, Swords R, Nagler A, et al. Nilotinib 300mg BID as frontline treatment of CML: prospective analysis of the Xpert BCR-ABL Monitor system and significance of 3-month molecular response. *Leukemia Research* 2014;38:310-5.

62. Romero M, Chavez D, De Los Rios M, Alvis-Guzman N. Cost-effectiveness of nilotinib, dasatinib and imatinib as first-line treatment for chronic myeloid leukemia in Colombia, 2012. *Biomedica* 2014;34:48-59.
63. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400 mg twice daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100:1146-50.
64. Jain P, Kantarjian H, Alattar ML, et al. Long-term molecular and cytogenetic response and survival outcomes with imatinib 400 mg , imatinib 800 mg , dasatinib , and nilotinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia : retrospective analysis of patient data from fi ve. *The Lancet Haematology* 2015;2:e118-e28.
65. Ursan ID, Jiang R, Pickard EM, Lee TA, Ng D, Pickard AS. Emergence of BCR-ABL kinase domain mutations associated with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of clinical trials of tyrosine kinase inhibitors. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:114-22.
66. Castagnetti F, Breccia M, Gugliotta G, et al. Nilotinib 300 mg twice daily: An academic single-arm study of newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Haematologica* 2016;101:1200-7.
67. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Rotation of nilotinib and imatinib for first-line treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia. *American Journal of Hematology* 2016;91:617-22.
68. Gurion R, Raanani P, Vidal L, Leader A, Gafter-Gvili A. First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response – systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 2016;55:1077-83.
69. Saydam G, Haznedaroglu IC, Kaynar L, et al. Outcomes with frontline nilotinib treatment in Turkish patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016;17:1851-8.
70. Yun S, Vincelette ND, Segar JM, et al. Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2016;16:e85-e94.
71. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* 2017;31:1525-31.

- 
- 
72. Hughes TP, Munhoz E, Aurelio Salvino M, et al. Nilotinib dose-optimization in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia in chronic phase: final results from ENESTxtnd. *British Journal of Haematology* 2017;179:219-28.
73. Nakamae H, Fukuda T, Nakaseko C, et al. Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial. *International Journal of Hematology* 2017;107:327-36.
74. Efficace F, Castagnetti F, Martino B, et al. Health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia receiving first-line therapy with nilotinib. *Cancer* 2018;124:2228-37.
75. Ross DM, Masszi T, Gómez Casares MT, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2018;144:945-54.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

## ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)



## ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

### Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	ENESTnd <sup>11</sup>	ENEST1st <sup>43</sup>
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	Não se aplica.
3. Houve sigilo da alocação?	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	Não se aplica.
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	Não se aplica.
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação

8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	13 pacientes descontinuaram o tratamento (7 pacientes por causa de falha no tratamento, 3 pacientes por causa da progressão da doença, 1 paciente devido a resposta subótima e 1 devido a violação do protocolo).	19%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	( ) Sim ( ) Não	( ) Sim ( ) Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (63)

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	Rosti <i>et al.</i>	2009	55	Estudo de fase II.
2.	Kantarjian <i>et al.</i>	2011	56	Análise do acompanhamento de 2 anos de ENESTnd (11) Dados mais atualizados já descritos em Hochhaus 2016 (27).
3.	Nakamae <i>et al.</i>	2011	57	Subanálise do estudo ENESTnd (11) na população japonesa. Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
4.	Larson <i>et al.</i>	2012	58	Análise do acompanhamento de 3 anos de ENESTnd (11) Dados mais atualizados já descritos em Hochhaus 2016 (27).
5.	Boons <i>et al.</i>	2014	59	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
6.	Guérin <i>et al.</i>	2014	60	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
7.	O'Dwyer <i>et al.</i>	2014	61	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
8.	Romero <i>et al.</i>	2014	62	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
9.	Gugliotta <i>et al.</i>	2015	63	Estudo de fase II.
10.	Jain <i>et al.</i>	2015	64	Fora da PICO: dose de nilotinibe diferente da bula.
11.	Ursan <i>et al.</i>	2015	65	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
12.	Castagnetti <i>et al.</i>	2016	66	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
13.	Gugliotta <i>et al.</i>	2016	67	Estudo de fase II. Fora da PICO: dose de nilotinibe diferente da bula.

<b>14. Gurion <i>et al.</i></b>	2016	68	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
<b>15. Saydam <i>et al.</i></b>	2016	69	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
<b>16. Yun <i>et al.</i></b>	2016	70	Agrupa resultados de outros TKIs <i>versus</i> imatinibe. Não avalia nilotinibe individualmente.
<b>17. Hochhaus <i>et al.</i></b>	2017	71	Estudo de fase II.
<b>18. Hughes <i>et al.</i></b>	2017	72	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
<b>19. Nakamae <i>et al.</i></b>	2017	73	Acompanhamento de 5 anos da subanálise do estudo ENESTnd (11) na população japonesa. (53) Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
<b>20. Efficace <i>et al.</i></b>	2018	74	Não apresenta resultados dos desfechos por grupo de risco Sokal.
<b>21. Ross <i>et al.</i></b>	2018	75	Estudo de fase II.
<b>22. Hochhaus <i>et al.</i></b>	2015	44	Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (41)



## ANEXO 5. CARTAS DE ENDOSSO

Dentre as mudanças propostas na RN nº428/2017 e endossadas na 495ª Reunião Ordinária da DICOL, ressalta-se a ampliação da participação social no pleito à solicitação de incorporação de novas tecnologias em saúde. Diante destas mudanças, os membros demandantes do COSAUDE que solicitavam a incorporação no processo antigo (associação de pacientes, conselhos ou associações de profissionais da saúde, operadoras de planos de saúde, etc) não mais concentram as demandas de submissão, entretanto, operam ainda de forma ativa na forma de cartas de endosso. Sendo assim, em anexo encontram-se cartas de endosso de associações de pacientes (Associação Projeto Camaleão e ABRALE) e de sociedade médica (Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular) que apoiam a solicitação da incorporação Tassigna® (nilotinibe) no rol da ANS.

## Carta de Apoio ao tratamento de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) Risco Sokal Alto em Primeira Linha

A Associação Projeto Camaleão possui atuação no Rio Grande do Sul e vem desde 2014 reforçando a autoestima e promovendo a reinserção social de pessoas diagnosticadas com câncer. Prestamos apoio a pacientes com todos os tipos de câncer, independente de gênero ou condição social, inclusive onco hematológicos.

Acreditamos que como Associação temos o papel de defender os direitos do paciente ao melhor sistema de saúde possível, minimizando os gargalos e desafios que o paciente enfrenta em sua jornada oncológica. Sabemos que o processo de submissões de novos tratamentos e tecnologias para o próximo Rol de Cobertura da ANS está aberto e gostaríamos de apoiar aquelas tecnologias que impactarão positivamente na vida dos pacientes oncológicos brasileiros.

Uma das tecnologias que apoiamos a cobertura é a do tratamento de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) – Risco sokal alto. Pacientes de LMC com risco sokal alto possuem pior prognóstico. Assim, considerando que o Inibidor de Tirosina Kinase de 2ª Geração promove mais chances de alcance de resposta molecular (RM) 4,5 comparado ao Inibidor de Tirosina Kinase de 1ª Geração na primeira linha de terapia, acreditamos que a cobertura deste tratamento pode beneficiar inúmeros pacientes. Para nós, cada vida importa – por isso, quanto mais pacientes pudermos ajudar, mais impacto social positivo alcançaremos.

Agradecemos a oportunidade de nos posicionar neste processo de revisão do rol.



Associação Projeto Camaleão. CNPJ 25.535.215/0001-38. Flavia Magalhães de Oliveira –Presidente

São Paulo, 3 de abril de 2019

**OFÍCIO Nº 15/2019**

À

**Novartis**

Ref. a incorporação do medicamento Nilotinibe

A ABRale (Associação Brasileira de Leucemia e Linfoma) é uma Organização da Sociedade Civil de Interesse Público sem fins lucrativos, criada em 2002, membro do Conselho Nacional de Saúde há 12 anos, com atuação nacional, prestando apoio a pacientes onco-hematológicos, com a missão de oferecer ajuda e mobilizar parceiros para que todas as pessoas com câncer do sangue no Brasil tenham acesso ao melhor tratamento.

Sua atuação tem como objetivo alcançar a excelência e humanização do tratamento e qualidade de vida das pessoas com enfermidades no sangue, por meio de pesquisa, produção e divulgação de conhecimento, mobilização política e apoio aos pacientes e seus familiares e há 16 anos oferece apoio gratuito aos pacientes com doenças e cânceres do sangue.

Durante esse período a Associação assistiu 4.253 pacientes de leucemia mielóide crônica, além de milhares de pacientes com outras doenças no sangue no Departamento de Apoio ao Paciente, esclarecimento das dúvidas sobre a patologia e o tratamento, também por meio de apoio psicológico, jurídico e nutricional.

Diariamente, trabalhamos em prol da promoção da Saúde, por meio de informações de fácil acesso, do uso das melhores práticas médicas, sempre em plena sintonia com os avanços tecnológicos e científicos, e também com as políticas públicas que envolvem todo este contexto.

Nesta última década, foram muitas as evoluções na medicina. Vários medicamentos chegaram para mudar a vida de quem realiza o tratamento do câncer, possibilitando, inclusive, a cura de alguns tipos de câncer, que por muitos anos foram considerados uma sentença de morte.

Dentre a novidade está o medicamento Nilotinibe.

---

Para a Abrale, esta questão possibilita aos nossos pacientes outras opções terapêuticas que possam melhorar seu prognóstico.

No campo da LMC, está o desenvolvimento dos inibidores de tirosina quinase, medicamentos revolucionários, que mudaram totalmente o curso do tratamento dessa patologia em todo o mundo, possibilitando que os pacientes com este diagnóstico, que até então na maioria precisava realizar Transplante de Medula Óssea, passassem a viver por muitos anos com ótima qualidade de vida, tomando alguns comprimidos todos os dias. Pacientes de LMC com risco sokal alto apresentam maior risco de progressão da doença. O estudo que comparou o nilotinibe versus imatinibe em primeira linha, evidenciou menores taxas de progressão da doença nos pacientes que iniciaram o tratamento com nilotinibe e portanto deve ser considerado como uma opção disponível aos pacientes.

Nós priorizamos o bem-estar, a possibilidade de uma sobrevida longa e, claro, a segurança destes pacientes. Por outro lado, sabemos que tomar remédio por muitos anos acarreta efeitos colaterais e possivelmente outras complicações a longo prazo.

Somos a favor de novas tecnologias que possam garantir a eficiência e os bons resultados na luta contra o câncer. Fomentar o melhor conhecimento dos médicos sobre o tema e garantir que as necessidades dos pacientes quanto ao acesso a novos tratamentos, medicamentos com mais eficácia e menos efeitos colaterais, garantindo assim melhor qualidade de vida e se possível a cura dos nossos pacientes.

Solicitamos assim a ANS que se atente aos fatos acima reportados e tome as providências necessárias para garantia do melhor tratamento necessários a todos os pacientes no Brasil.

Nos colocamos à disposição para compartilhar nossa experiência sobre a visão e anseios dos pacientes representados pela nossa entidade.

Atenciosamente,



---

Merula A. Steagall  
Presidente da ABRALE



São Paulo, 30 de abril de 2019.

## **1. PROPOSTA DO COMITÊ DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA DA ABHH: INCORPORAÇÃO DE INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE DE SEGUNDA GERAÇÃO EM PRIMEIRA LINHA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LMC COM SOKAL ALTO RISCO**

### **2. EVIDÊNCIAS**

A taxa de sobrevida global estimada em 10 anos entre os pacientes com diagnóstico de LMC que receberam tratamento de primeira linha com imatinibe foi de 83,3% (IC 95%, 80,1 a 86,6). Pacientes com escore de Sokal alto risco tiveram pior sobrevida global estimada em 10 anos (68,6%) comparando com aqueles com escore intermediário (80,3%) ou baixo (89,9%)<sup>i</sup> (Hochhaus, NEJM, 2017).

Na análise de 5 anos do estudo fase 3 ENESTnd comparando imatinibe e nilotinibe em primeira linha no tratamento de pacientes recém diagnosticados, foi observada uma diferença estatisticamente significativa no grupo de alto risco sokal em relação ao alcance da resposta RM<sup>4.5</sup>, 45% no braço do Nilotinibe vs 23% no braço do Imatinibe (p=0,041). Neste mesmo estudo nenhum paciente que alcançou RM<sup>4.5</sup> progrediu. Mais da metade de todos os pacientes em cada braço do nilotinibe (300 mg duas vezes ao dia, 54%; 400 mg duas vezes ao dia, 52%) obtiveram RM<sup>4.5</sup> em comparação com 31% dos pacientes no braço do imatinibe<sup>ii</sup> (Hochhaus, Leukemia 2016).

O valor alcance da resposta profunda é corroborado pelo estudo CML IV onde se observou uma maior sobrevida global em 8 anos de pacientes que alcançaram RM<sup>4.5</sup> quando comparada aos pacientes que não alcançaram ao menos a RMM, ou seja apenas atingiram a resposta citogenética completa (92% vs 83% p=< 0,05%)<sup>iii</sup> Hehlmann, JCO, 2014). Atualmente o guideline da ESMO recomenda o alcance de uma resposta profunda (RM<sup>4.5</sup> RM<sup>4</sup>) aos 18 meses como resposta ótima ao tratamento além do guideline do NCCN recomenda como 1ª opção os inibidores de segunda geração na 1ª linha de tratamento para alto risco sokal.

Neste contexto o acesso ao Nilotinibe na 1ª linha para o alto risco sokal promove uma maior chance no alcance de resposta profundas, diminuindo o risco de progressão da doença quando comparado ao Imatinibe.

O estudo DASISION, comparando dasatinibe com imatinibe em primeira linha, também na análise de 5 anos evidenciou que as taxas cumulativas de alcance das RM<sup>4.5</sup>, RM<sup>4</sup> e RMM, permaneceram significativamente maiores para o dasatinibe em comparação com o imatinibe.

As taxas cumulativas de 5 anos de RMM e RM<sup>4.5</sup> foram 76% e 42% para o dasatinibe e 64% e 33% para o imatinibe, respectivamente ( $P = 0,0022$  e  $P = 0,0251$ ). Proporções de pacientes com respostas de 5 anos nos braços de dasatinibe e imatinibe foram 28% e 26% para RCC, 52% e 49% para RMM, 39% e 28% para RM<sup>4</sup> e 25% e 18% para RM<sup>4.5</sup>, respectivamente. Diferenças significativas entre os pacientes tratados com dasatinibe e imatinibe foram observados para RMM no grupo de baixo risco ( $P, 0,001$ ) e para RM<sup>4.5</sup> no grupo de risco intermediário ( $P = 0,0218$ )<sup>iv</sup>.

A transformação para fase acelerada ou crise blástica ocorreu em 5% e 7% dos pacientes nos braços dasatinibe e imatinibe, respectivamente.

Além disso, os TKIs de 2ª geração demonstraram que estes promovem uma maior taxa de resposta molecular precoce impactando na taxa de sobrevida global.

### **3. EVENTOS ADVERSOS E A ESCOLHA DO MELHOR TRATAMENTO INICIAL DA LMC**

Na escolha do melhor tratamento inicial em pacientes com LMC, o perfil de comorbidades do paciente é de grande importância. Os inibidores de segunda geração, dasatinibe e nilotinibe apresentam eventos adversos potencialmente graves. Em particular, a doença vascular observada mais frequentemente com o uso do nilotinibe (doença vascular obstrutiva periférica, doença cerebrovascular isquêmica e doença coronariana) pode limitar o uso deste medicamento em pacientes tabagistas, diabéticos, com doença aterosclerótica prévia. De modo semelhante, a hipertensão pulmonar observada com o uso do dasatinibe, pode limitar o uso deste em pacientes de alto risco para esta complicação e mesmo contra-indicar seu uso na presença deste evento adverso. Em alguns casos de pacientes com múltiplas comorbidades, o risco associado a tais complicações pode fazer com que, mesmo diante de um Sokal alto, a escolha de tratamento inicial seja pelo imatinibe. Deste modo torna-se imprescindível uma boa anamnese e exame físico e a gradação do risco cardiovascular do paciente antes de se optar pelo início de um inibidor de tirosino-quinase de segunda geração.

### **4. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÃO EM LMC**

Em vista das evidências apresentadas, o Comitê de LMC da ABHH apoia a incorporação do nilotinibe e do dasatinibe como opções terapêuticas em primeira linha de tratamento da LMC do SUS e na ANS para pacientes recém diagnosticados com escore Sokal de alto risco. A escolha entre imatinibe, nilotinibe ou dasatinibe deverá ser baseada no perfil de comorbidades do paciente e no perfil mutacional do BCR-ABL.

Reiteramos ainda a importância de que se publique o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCTD) elaborado recentemente por membros deste Comitê com a concordância de seus membros acerca do conteúdo. O referido Protocolo vem contemplar as recomendações atuais de tratamento para a Leucemia Mielóide Crônica em todas as classes prognósticas. Do mesmo modo, a monitoração molecular através da quantificação do BCR-ABL por PCR em tempo real é imprescindível para o acompanhamento da resposta ao tratamento com os diversos inibidores existentes.

- 
- I. Hochhaus, Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia N Engl J Med. 2017 March 09; 376(10): 917–927.
  - II. Hochhaus, Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial, Leukemia (2016) 30, 1044-105
  - III. Hehlmann R, et al. J Clin Oncol. 2014;32(5):415-423
  - IV. Cortes, Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial, 2016, J Clin Oncol 34:2333-2340
  - V. Javid J. Moslehi and Michael Deininger. Tyrosine Kinase Inhibitor–Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 33:4210-4218. 2015
  - VI. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley J et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013; 122: 872-884.
- 

Atenciosamente,



**Dante Langhi Jr**  
Diretor Presidente da ABHH

**Comitê de Leucemia Mielóide Crônica da ABHH**