

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

Relatório de avaliação econômica: análise
de impacto orçamentário



SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	3
LISTA DE TABELAS.....	4
1 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	10
1.1 População elegível	10
1.2 Participação de mercado	11
1.3 Custos de tratamento	11
1.4 Análise de impacto orçamentário.....	12
2 DISCUSSÃO	14
3 REFERÊNCIA	16



LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
ICMS	Imposto sob a circulação de mercadorias e serviços
LMC	Leucemia mieloide crônica
PF18%	Preço fábrica com 18% de ICMS
Ph	Philadelphia
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSS	Sistema suplementar de saúde



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. População elegível (2018 – ano base).	10
Tabela 2. População elegível (Ano 1 a Ano 5).	11
Tabela 3. Custos mensais e anuais de tratamento.	12
Tabela 4. Custos fim da vida (por evento).....	12
Tabela 5. Impacto orçamentário (em R\$).....	12

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: 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 1,8 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.

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.

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_{4,5}) 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 e descrita no Parecer Técnico Científico (PTC). 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. No presente documento, são apresentados os resultados da avaliação de impacto orçamentário.

Método: Um modelo de impacto orçamentário foi elaborado com o objetivo de simular o impacto financeiro da incorporação de Tasigna® (nilotinibe) como opção de tratamento de LMC em adultos recém diagnosticados com Sokal risco alto na perspectiva do SSS.

Para determinação da população elegível, adotou-se uma perspectiva epidemiológica partindo-se da população total que dispõe de cobertura de planos de saúde de acordo com os dados do ANS Tabnet. A esta população, foram aplicadas a taxa de diagnóstico precoce e a proporção de pacientes com alto risco Sokal, conforme descrito no texto principal.


A análise de impacto orçamentário foi determinada por meio da comparação e diferença entre dois cenários: cenário referência e cenário projetado. O cenário referência apresenta imatinibe como o único tratamento para primeira linha para todos os pacientes elegíveis. Já o cenário projetado apresenta a incorporação de nilotinibe em primeira linha de tratamento para 100% dos pacientes, assumindo-se assim, a totalidade dos pacientes em tratamento com nilotinibe.

Os custos considerados no modelo foram os custos de tratamento com imatinibe e nilotinibe em primeira linha de tratamento. Os custos foram baseados no preço fábrica com ICMS 18% (PF 18%) da lista oficial publicada pela CMED em março de 2019. Adicionalmente, assumiu-se que todos pacientes que passam para a fase acelerada ou blástica apresentarão um custo de fim de vida, que foi adicionado ao modelo.

As premissas utilizadas no modelo estão detalhadamente apresentadas no texto principal do documento.

Resultados: A incorporação de nilotinibe em primeira linha de tratamento para pacientes com LMC com alto risco Sokal apresentou um impacto inicial de R\$ 122 mil no primeiro ano, e um total acumulado de R\$ 621 mil em cinco anos após a adição da nova terapia.

Discussão e conclusão: 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. 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. 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. Portanto, alternativas de tratamento com resultados mais consistentes são altamente desejáveis.

Complementando a análise das evidências de eficácia e segurança de Tasigna® (nilotinibe), as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário que avaliaram o nilotinibe no contexto do Sistema de Saúde Suplementar demonstraram sua viabilidade econômica. A avaliação econômica demonstrou que o nilotinibe é uma estratégia custo-efetiva quando comparada à estratégia atualmente utilizada na prática clínica, considerando-se o limiar de custo efetividade de 3 PIBs *per capita*, conforme sugerido pela OMS¹. Ainda, a estimativa de impacto orçamentário, considerando o horizonte temporal de 5 anos, representou um impacto orçamentário com modelo conservador e previsível. Estima-se que a incorporação de nilotinibe, no cenário em que a totalidade de pacientes elegíveis sejam tratados com nilotinibe em primeira linha, acarretaria em um impacto acumulado de cinco anos de aproximadamente R\$ 621 mil.

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.

1 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terão impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação Tassigna® (nilotinibe) como opção de tratamento da LMC em adultos recém diagnosticados com Sokal alto na perspectiva do SSS.

A análise foi desenvolvida baseando-se na taxa de progressão para fase acelerada ou crise blástica (FA/CB), em que os pacientes apresentam a possibilidade de progressão para FA/CB.

Quando os pacientes passavam para fase FA/BC, eles foram assumidos de não receberem tratamento medicamentoso e apresentarem um custo adicional de internação para manejo da progressão e morte.

A população elegível é definida de acordo com um fluxo de pacientes que inicia pela população total com cobertura de planos de saúde no Brasil, sendo filtrados pela incidência da LMC, taxa de diagnóstico em fase crônica e proporção de pacientes com alto risco Sokal.

A análise foi conduzida sob a perspectiva do SSS do Brasil.

1.1 População elegível

A Tabela 1 apresenta o fluxo de pacientes adotado para se atingir a população elegível da análise para o ano base de 2018.

Tabela 1. População elegível (2018 – ano base).

Parâmetro	Valor utilizado
Pacientes cobertos por planos de saúde ²	47.236.348
Incidência de leucemias (por 100 mil habitantes) ³	5,16
% de leucemias que são LMC ⁴	15%

com aplicação do IPCA para valoração do custo ao valor presente. O custo final está demonstrado na Tabela 4.

Tabela 3. Custos mensais e anuais de tratamento.

Medicamento	Unid./dia	Custo unitário	Custo diário	Custo mensal
Nilotinibe – 1ª linha	4	R\$ 96,46	R\$ 385,83	R\$ 11.735,73
Imatinibe – 1ª linha	1	R\$ 398,62	R\$ 398,62	R\$ 12.124,67

Tabela 4. Custos fim da vida (por evento).

Estado de saúde	Custo
Custo de fim de vida ⁷	R\$ 32.864,46

1.4 Análise de impacto orçamentário



A partir do total de pacientes elegíveis apresentados na Tabela 2 e dos custos totais de tratamento de cada comparador, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com Tasigna® (nilotinibe) ao SSS.

Os resultados da análise de impacto orçamentário (Tabela 5) consideram a o percentual de pacientes que progridem para a fase acelerada/crise blástica e descontinuem o tratamento medicamentoso.

Tabela 5. Impacto orçamentário (em R\$).

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Referência	61.637.170	62.052.172	62.469.968	62.890.577	63.314.017	312.363.904
Projetado	61.759.783	62.175.610	62.594.237	63.015.682	63.439.965	312.985.278
Incremental	122.612	123.438	124.269	125.106	125.948	621.374

Os valores incrementais ano a ano demonstraram que a incorporação de Tasigna® (nilotinibe) representa menos de 1% (0,2%) adicional em relação ao cenário referência com apenas imatinibe. Como resultados finais, a adição de Tasigna® (nilotinibe) em





primeira linha de tratamento de pacientes com LMC Ph+, na fase crônica, recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco, apresenta impacto inicial de R\$ 122 mil no primeiro ano, e de aproximadamente R\$ 621 mil acumulados em 5 anos.

2 DISCUSSÃO

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%⁸. 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%)⁸, o que evidencia que os pacientes com risco Sokal alto são pacientes mais graves e não respondem da mesma forma ao tratamento com 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 alto⁹, reconhecendo ser a melhor opção em primeira linha para esses pacientes.

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 quinase¹⁰. 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^{11,12}. 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^{8,13}. Portanto, alternativas de tratamento com resultados mais consistentes são altamente desejáveis.

Complementando a análise das evidências de eficácia e segurança de Tasigna® (nilotinibe), as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário que avaliaram o nilotinibe no contexto do Sistema de Saúde Suplementar demonstraram sua viabilidade econômica. A avaliação econômica demonstrou que o nilotinibe é uma estratégia custo-efetiva quando comparada à estratégia atualmente utilizada na prática clínica, considerando-se o limiar de custo efetividade de 3 PIBs *per capita*, conforme sugerido pela OMS¹. Ainda, a estimativa de impacto orçamentário, considerando o horizonte temporal de 5 anos, representou um impacto orçamentário com modelo conservador e previsível. Estima-se que a incorporação de nilotinibe, no cenário em que a totalidade




de pacientes elegíveis sejam tratados com nilotinibe em primeira linha, acarretaria em um impacto acumulado de cinco anos de aproximadamente R\$ 621 mil.

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.

3 REFERÊNCIA

1. WHO. Commission on Macroeconomics and Health & World Health Organization. Macroeconomics and health : investing in health for economic development : executive summary / report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization 2001.
2. ANS TABNET – Informações em Saúde Suplementar 2018.
3. Ministérios da Saúde . Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da S. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018.
4. (SBOC). SBdOC. Manual de Condutas 2011. . Revista da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2011;589.
5. Furtado VF SG, de Carvalho DS, Staziaki PV, Pasquini R, Funke VAM. . Accelerated phase chronic myeloid leukemia: Evaluation of clinical criteria as predictors of survival, major cytogenetic response and progression to blast phase. . Rev Bras Hematol Hemoter 2015;37:341-7.
6. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251-9.
7. Santos MC FC, Squiassi HB, Santana CF. The Economic Cost of a Death Event in the Brazilian Private Health Care System. Value in Health 2016;19:A29.
8. 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.
9. Chronic myeloid leukemia (Version 4.2018) 2018.
10. von Bubnoff N, Schneller F, Peschel C, Duyster J. BCR-ABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukaemia to STI571: a prospective study. Lancet 2002;359:487-91.
11. 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.
12. 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.

13. Deininger M, Ottmann O, Griffin J, et al. 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;114:1126.