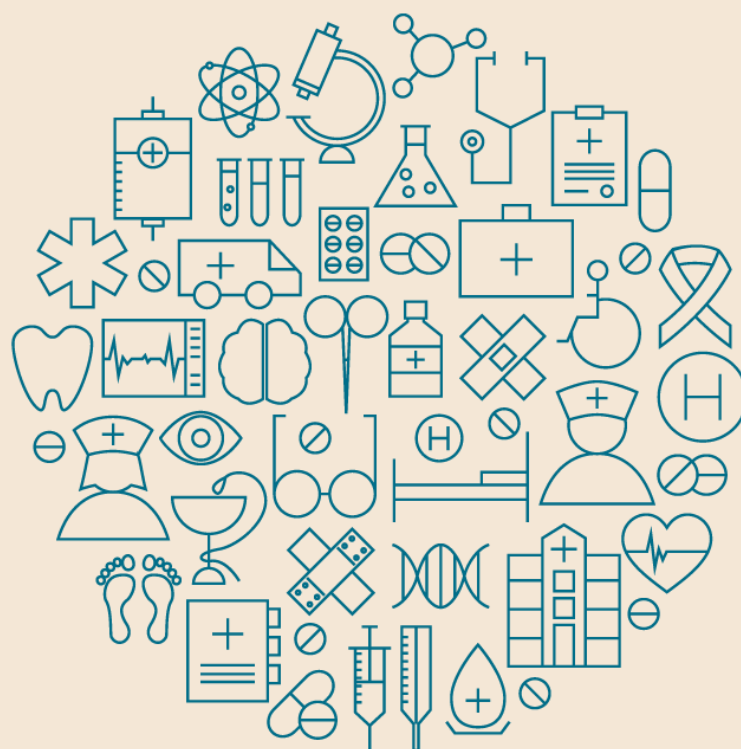


**Nilotinibe (Tasigna®) no tratamento de primeira linha em paciente com leucemia mieloide crônica (LMC) Ph+ em fase crônica, recém diagnosticados, com escore Sokal de alto risco.**



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**  
**Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos**  
**Gerência Geral de Regulação Assistencial**  
**Gerência de Assistência à Saúde**

**Nilotinibe (Tasigna®) no tratamento de primeira linha em paciente com leucemia mieloide crônica (LMC) Ph+ em fase crônica, recém diagnosticados, com escore Sokal de alto risco.**

**Elaborado por:**

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

**São Paulo - SP**

**Abril/2020**

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

## SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo .....	5
3. Condição clínica .....	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	8
3.2. Tratamento recomendado .....	8
4. A Tecnologia .....	11
4.1. Descrição .....	11
4.2. Ficha técnica .....	11
5. Análise da evidência .....	14
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente .....	14
5.2. Avaliação crítica da demanda.....	15
5.3. Resultados dos estudos incluídos.....	22
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	24
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO) .....	26
5.6. Avaliação por outras agências de ATS .....	28
5.7. Implementação .....	29
5.8. Considerações finais .....	29
6. Referências.....	30

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Fluxograma da seleção das evidências (página 22)

**Figura 2.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do nilotinibe do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (página 26)

**Figura 3.** Gráfico Impacto Orçamentário (página 28)

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento (página 5)

**Quadro 2.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (página 14)

**Quadro 3.** Estratégia de busca elaborada pelo parecerista (página 17)

**Quadro 4.** Estimativa do número de pacientes elegíveis atendidos pela saúde suplementar (página 26)

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1 –** Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente (página 16)

**Tabela 2.** Pergunta estruturada para a elaboração do relatório de análise crítica (página 16)

**Tabela 3 –** Parâmetros de custo e fontes de dados (página 27)

**Tabela 4-** Impacto orçamentário total (página 27)

**Tabela 5–** Impacto orçamentário incremental (página 28)

## **LISTA DE ANEXOS**

**ANEXO I.** Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**ANEXO II.** Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

**ANEXO III.** Avaliação do risco de viés do estudo ENESTchina

**ANEXO IV.** Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**ANEXO V.** Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**ANEXO VI.** Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do NILOTIMIBE para TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA EM PACIENTE COM LMC PH+ EM FASE CRÔNICA RECÉM DIAGNÓSTICO, COM SCORE SOKAL DE ALTO RISCO visando avaliar sua ALTERAÇÃO DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO- DUT, no Rol.

### **Quadro 1 – Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento**

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.12E42OnwDDh0k	9634541	Novartis Biociência SA

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**As informações abaixo foram extraídas pela autora do relatório a partir do corpo do documento submetido pelo proponente (9634541\_558451).**

**Tecnologia:** Nilotinibe (Tasigna®)

**Indicação:** Tratamento de pacientes com LMC Ph+ em fase crônica recém diagnosticada.

**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. 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.

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.

**Pergunta:** O uso do Nilotinibe (Tasigna®) 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?

**Evidências científicas:** O ensaio clínico randomizado (estudo ENESTnd) evidenciou uma aumento da resposta molecular maior (RMM) para pacientes com risco Sokal alto tratados com nilotinibe 300mg ou nilotinibe 400mg de 41% e 32% ,respectivamente, quando comparado ao imatinibe (17% de RMM) após um tempo de acompanhamento de 12 meses. Foi evidenciado aumento de sobrevida livre de progressão de 86,2% (nilotinibe 300mg), 90% (nilotinibe 400mg) quando comparado com imatinibe (82,6%) e sobrevida global de 88,8% (nilotinibe 300 mg) 91,5% (nilotinibe 400 mg) versus 84,2% (imatinibe) após um tempo de seguimento de 5 anos. Não houve benefícios na qualidade de vida. Não foi possível evidenciar a segurança no nilotinibe pois não foi encontrado estudos que avaliassem os eventos adversos e eventos adversos graves em pacientes com risco Sokal alto.

**Avaliação econômica:** O estudo de custo-efetividade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$55.403,00 por ano de vida ganho e R\$ 55.161,00 por ano de vida livre de progressão com o uso do nilotinibe em comparação com imatinibe, considerando a perspectiva da saúde suplementar e um horizonte temporal de 15 anos.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do nilotinibe para tratamento dos pacientes com com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco foi de 621 mil reais em comparação com o imatinibe, em um horizonte temporal de cinco anos.

**Experiência internacional:** As diretrizes da European Society of Medical Oncology (ESMO) <sup>1</sup>, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>2</sup> e European LeukemiaNet (ELN)<sup>3</sup>, recomendam o Nilotinibe de 300mg como primeira linha de tratamento para a fase crônica da LMC com escores de baixo à alto risco.

**Considerações Finais:** A inclusão do nilotinibe, representaria uma opção de tratamento de primeira linha especificamente para pacientes com LMC em fase crônica que apresenta um risco Sokal alto. A recomendação da nova tecnologia baseou-se em dois ensaios clínicos randomizados, ambos financiados pelo fabricante. O ensaio clínico randomizado, com 846 pacientes evidenciou um aumento da resposta molecular maior (RMM) em pacientes com risco Sokal alto tratados com nilotinibe quando comparado ao imatinibe após um tempo de seguimento de 12 meses. O tratamento com nilotinibe se associou a aumento de sobrevida livre de progressão sobrevida global quando comparado com imatinibe após um tempo de seguimento de 5 anos. Não houve benefícios na qualidade de vida. Não foi possível evidenciar a segurança no nilotinibe pois não foi encontrado estudos que avaliassem os eventos adversos e eventos adversos graves em pacientes com risco Sokal alto.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do NILOTINIBE para tratamento de LMC em adultos recém diagnosticados com Sokal alto é baseada em estudos clínicos randomizados, com nível de evidência moderada.



### **3. CONDIÇÃO CLÍNICA**

#### **3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos**

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>4</sup>.

As leucemias também podem ser classificadas de acordo com o tipo celular de origem. Quando os linfócitos são afetados é denominada linfoide, linfocítica ou linfoblástica. Se as células mieloides são afetadas, a leucemia é denominada mieloide ou mieloblástica<sup>5</sup>.

A LMC é a doença mieloproliferativa mais comum, representando de 15 a 20% de todas as leucemias<sup>6</sup>. Segundo dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) de 2011 a 2015, a incidência anual de LMC foi estimada em 1,5 casos/100.000 pessoas, atingindo principalmente a população idosa, com diagnóstico na idade média de 65 anos<sup>7</sup>. No Brasil, cerca de 15% das leucemias são LMC, portanto a incidência estimada seria de aproximadamente 0,77 a cada 100 mil por ano no Brasil<sup>5</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>5</sup>. 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>6,8</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>5</sup>.

#### **3.2. Tratamento recomendado**

##### **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>5</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>5</sup>.

Com relação aos TKIs (inibidores da tirosina quinase), 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>5</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>9</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 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). 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. 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>10</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>11</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<sup>12</sup>.

O monitoramento da resposta ao tratamento terapêutico deve ser avaliado pelos critérios de resposta hematológica, citogenética e molecular. O objetivo principal da terapia com TKI é atingir uma resposta citogênica completa (RCC) em 12 meses após o início da terapia e prevenir a progressão da doença para a fase acelerada ou blástica <sup>10</sup>.

O 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>11-13</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>14,15</sup>. Após cinco anos com imatinibe, essa taxa pode aumentar para 40% a 50% dos pacientes<sup>15,16</sup>. Apesar de uma taxa de SG de mais de 80% em seis anos de acompanhamento do estudo IRIS, as taxas de respostas profundas (resposta molecular maior (RMM), resposta molecular 4 (RM4) e resposta molecular 4,5 (RM4,5) foram baixas na maioria dos pacientes tratados com imatinibe<sup>12,17,18</sup>.

## **4. A TECNOLOGIA**

### **4.1. Descrição**

Nilotinibe (Tasigna®) é um potente e seletivo inibidor da atividade–tirosinoquinase-ABL da oncoproteína BCR-ABL em linhagens celulares e principalmente em células leucêmicas cromossomo Philadelphia positivo. O medicamento se liga fortemente ao sítio de ligação do ATP de tal forma que se torna um potente inibidor do tipo selvagem da BCR-ABL e mantém atividade contra 32 das 33 formas mutantes da BCR-ABL resistentes ao imatinibe. Como consequência de sua atividade bioquímica, o nilotinibe inibe seletivamente a proliferação e induz a apoptose em linhagens celulares dependentes de BCR-ABL e, principalmente, em células leucêmicas cromossomo Philadelphia positivo de pacientes com LMC. Em modelos murinos de LMC, em monoterapia com administração oral, nilotinibe reduz a carga tumoral e prolonga a sobrevida. Tasigna® tem pouco ou nenhum efeito sobre a maioria das outras proteínas-quinase avaliadas, incluindo SRC, com exceção dos seguintes receptores de quinase: PDGF, KIT, CSF-1R, DDR e efrina, os quais são inibidos nas concentrações médias atingidas após administração oral nas doses terapêuticas recomendadas para o tratamento da LMC.

### **4.2. Ficha técnica**

**Tipo:** Medicamento

**Princípio ativo:** Nilotinibe [Fonte: Registro ANVISA]

**Nome comercial:** Tasigna® [Fonte: Registro ANVISA]

**Apresentação:** Tassigna® 150 mg (de nilotinibe) – embalagens contendo 120 cápsulas (Fonte: Informada pelo proponente no documento 9634541\_558451). Na página do registro da ANVISA foi identificada também a embalagem contendo 40 cápsulas. As apresentações de 200mg com 28 cápsulas, 200mg com 42 cápsulas, 200mg com 112 cápsulas, 200mg com 118 cápsulas e embalagem com 120 cápsulas também foram encontradas na página de registro da ANVISA.

**Detentor do registro:** Novartis Biociencias S.A [Fonte: Registro ANVISA]

**Fabricante:** Novartis Pharma Stein AG, Stein - Suíça [Fonte: Registro ANVISA]

**Indicação aprovada na Anvisa:** Tassigna® é indicado para: - o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica recém-diagnosticada. - o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica ou em fase acelerada após falha ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe. [Transcrição da indicação que consta em bula aprovada pela ANVISA]

**Indicação proposta pelo proponente:** Tassigna® (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. [Fonte: Informada pelo proponente no documento 9634541\_558451]

**Posologia e forma de administração:** Tassigna® está disponível em duas concentrações (150 mg e 200 mg). O tratamento com Tassigna® deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento de pacientes com LMC. Caso seja clinicamente indicado, Tassigna® pode ser administrado em combinação com fatores de crescimento hematopoiético, tais como, eritropoietina ou fator estimulante de crescimento de granulócitos (G-CSF). Conforme clinicamente indicado, Tassigna® pode ser administrado com hidroxiureia ou anagrelida. O monitoramento da resposta à terapia com Tassigna® em pacientes com LMC Ph+ deve ser realizado tanto no tratamento de rotina como na mudança de tratamento, para identificar resposta sub-ótima, perda de resposta à terapia, baixa adesão do paciente, ou possível interação medicamentosa. Os resultados de monitoramento devem orientar a condução adequada do tratamento em pacientes com LMC Ph+ [Transcrição da indicação que consta em bula aprovada pela ANVISA]

**Patente:** Não identificada

**Contraindicações:** Tassigna® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao nilotinibe ou a qualquer excipiente do produto. [Fonte: Bula aprovada pela ANVISA]

**Precauções:** Mielossupressão, entretanto, geralmente reversível e normalmente controlada com interrupção temporária do tratamento com Tassigna® ou diminuição da dose. Prolongamento do intervalo Q (prolongar a repolarização ventricular cardíaca), devendo ser utilizado com cautela em pacientes que têm, ou em risco significativo de desenvolver, o prolongamento do intervalo QTc (doenças cardíacas não controladas ou significativas). Eventos Cardiovasculares, podendo ocasionar sinais e sintomas agudos ou eventos cardiovasculares de grau 3/4 devendo o paciente procurar atendimento imediato. Retenção de líquido, sinais de retenção grave como derrame pleural, edema pulmonar e derrame pericárdico devem ser avaliados e os doentes tratados em conformidade. Reativação de Hepatite B, pode ocorrer em pacientes que são portadores crônicos do vírus após receberem um inibidor da tirosina quinase, devendo o paciente ser testado para infecção com hepatite B antes de iniciar o tratamento com Tassigna®. Testes laboratoriais e monitoramento, alteração de lipídios no sangue, glicose sanguínea, lipase sérica foram observados e devem ser monitorados e verificado a necessidade de terapia conforme prática clínica. Interações com alimentos, a biodisponibilidade do nilotinibe é aumentada pelos alimentos e não deve ser ingerido concomitantemente. Interações, a administração de Tassigna® com agentes que são fortes inibidores da CYP3A4 e medicamentos que podem prolongar o intervalo QT tais como antiarrítmicos deve ser evitada. Gravidez: Tassigna® pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. [Fonte: Bula aprovada pela ANVISA]

**Eventos adversos:** Distúrbios do sistema nervoso (cefaleia); Distúrbios gastrintestinais (náusea, constipação, diarreia, vômito, dor abdominal superior, dispepsia); Distúrbios metabólicos e nutricionais (diminuição do apetite, anorexia); Alterações da pele e do tecido subcutâneo (*rash*, prurido, alopecia, pele seca, eritema); Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (mialgia, artralgia, espasmos musculares, dor nos ossos, dor nas extremidades); Distúrbios gerais e no local de administração (fadiga, astenia, edema periférico); Distúrbios hepatobiliares (hiperbilirrubinemia (incluindo bilirrubina sanguínea aumentada). [Fonte: Bula aprovada pela ANVISA]

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do NILOTINIBE para TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA EM PACIENTE COM LMC PH+ EM FASE CRÔNICA RECÉM DIAGNÓSTICO, COM SCORE SOKAL DE ALTO RISCO visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

O presente relatório refere-se a proposta apresentada pela Novartis Biociência SA.

### 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **quadro 2**.

#### **Quadro 2 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Tasigna® (nilotinibe)
<b>Comparação</b>	Imatinibe
<b>Desfechos (outcomes)</b>	eficácia, segurança, qualidade de vida e custos
<b>Tipo de estudo</b>	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

**Pergunta:** O uso do 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?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases CENTRAL, MEDLINE, LILACS, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), websites de Avaliação de Tecnologia em Saúde e referências bibliográficas, o proponente selecionou 5 referências ( 2 ECR; 2 publicações e 1 ensaio clínico) a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos (página 39 e 40)
  - 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.
- Critério de exclusão de artigos (página 40)
  - 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.

Para a avaliação do risco de viés dos estudos ENESTnd <sup>22</sup> e Estudo ENEST1st <sup>23</sup> o demandante cita a ferramenta de viés da Cochrane, entretanto, não foi apresentado a avaliação, entretanto, o proponente apresentou a ferramenta Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), como uma avaliação crítica <sup>19</sup>. Essa ferramenta apresenta dez itens referentes à avaliação de existência de uma questão de pesquisa pertinente e claramente definida, aleatoriedade da distribuição dos participantes, sigilo de alocação, ausência de conhecimento sobre o tratamento recebido por participantes e investigadores (cegamento), similaridade dos grupos sendo comparados, presença de cointervenções, validade dos métodos de avaliação dos desfechos, taxas de perda de acompanhamento, avaliação por intenção por tratar (ITT), comparabilidade dos resultados entre os diferentes centros do estudo. Os proponentes consideraram o estudo como adequado para todos os itens, com exceção dos itens cegamento e sigilo de alocação. O item comparabilidade dos resultados entre os diferentes centros afirmaram não ter informação que permitisse a avaliação. O item similaridade entre os grupos sendo comparados não foi avaliado no Estudo ENEST1st, entretanto, esse estudo foi excluído da análise por ser um estudo de um único braço (sem comparador).

## 5.2. Avaliação crítica da demanda

A proposta apresenta coerência entre o PICO e os estudos incluídos.

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponibilizado (**Anexo I**), e considerou os seguintes itens como parcialmente inadequados

- Estratégia de busca;



- Bases e dados;
- Desfechos ( o proponente não especifica quais desfechos irão incluir)

Com base na pergunta PICO estruturada, o proponente selecionou 2 ECR e 2 publicações, 1 ensaio clínico, que foram todas analisadas e apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1 – Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente**

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Saglio et al. 2010 <sup>22</sup>	x	
Hughes TP et al. 2011 <sup>15</sup>	x	
Wang et al. 2015 <sup>27</sup>	x	
Hochhaus, 2016 <sup>15</sup>	x	
Hochhaus et al. 2016 <sup>23</sup>		Estudo de braço único, sem comparador.

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos com busca limitada até 04/05/2019 e acrescentar as bases de dados epideminonikos e clinicaltrials.gov com o objetivo de certificar a inexistência de evidências complementares sobre o tema. As estratégias de busca foram construídas combinando vocabulário controlado da base e seus sinônimos, baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO abaixo (Tabela 2) e apresentadas no Quadro 3. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca <sup>20</sup>.

**Tabela 2.** Pergunta estruturada para a elaboração do relatório de análise crítica

<b>População</b>	Pacientes com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Nilotinibe (Tasigna®)
<b>Comparação</b>	Imatinibe
<b>Desfechos (outcomes)</b>	RM <sup>4,5</sup> ; RMM; RMP; RCC; sobrevida global; sobrevida livre de progressão eficácia; eventos adversos graves, eventos adversos e eventos adversos; qualidade de vida.
<b>Tipo de estudo</b>	ECR de fase III para os desfechos de eficácia e de segurança

RMM= resposta molecular maior/ RMP= resposta molecular precoce/ RCC= Resposta citogênica completa / RM<sup>4</sup> ou RM<sup>4,5</sup> = resposta molecular

**Quadro 3. Estratégia de busca elaborada pela parecerista - Data da busca: 01/04/2020**

Pubmed

#1 ("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, Ph1Positive) 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, Ph1Positive" 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 (Ph1Positive 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 (PhiladelphiaPositive 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)

#2("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)

#3 (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

#4 #1 AND #2

#5 #4 AND #3 Total: 826

#### CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Myeloid Leukemias, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1-Positive" OR "Leukemias, Chronic Granulocytic" OR "Myelogenous Leukemias, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive" OR "Myelocytic Leukemias, Chronic" OR "Granulocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Myelogenous Leukemias, Chronic" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Myeloid Leukemia, Chronic" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Granulocytic, Chronic" OR "Leukemia, Ph1-Positive Myeloid" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Myeloid Leukemias, Ph1-Positive" OR "Granulocytic Leukemias, Chronic" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Leukemia, Myelocytic, Chronic" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myeloid" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Leukemia, Chronic Granulocytic" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias" OR "Leukemia, Chronic Myelogenous" OR "Leukemias, Chronic Myelogenous" OR "Leukemia, Chronic Myelocytic" OR "Myeloid Leukemias, Philadelphia-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive" OR "Leukemias, Chronic Myelocytic" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Myelogenous Leukemia, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive" OR "Myelogenous Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Myeloid Leukemia, Ph1 Positive" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic" OR "Leukemia, Myeloid, Chronic"

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

#2 nilotinib OR Tasigna OR AMN107

#3 #1 AND #2      Total: 266

LILACS

#1 MH:(Leucemia Mielogênica Crônica BCR-ABL Positiva) OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive" OR "Leucemia Mielógena Crónica BCR-ABL Positiva" OR "Leucemia Crônica Granulocítica" OR "Leucemia Crônica Mielocítica" OR "Leucemia Crônica Mielogênica" OR "Leucemia Crônica Mieloide" OR "Leucemia Crônica Mielógena" OR "Leucemia Crônica Mielógena BCR-ABL Positiva" OR "Leucemia Granulocítica Crônica" OR "Leucemia Mielocítica Crônica" OR "Leucemia Mielogênica Crônica" OR "Leucemia Mieloide Crônica" OR "Leucemia Mieloide Crônica BCR-ABL Positiva" OR "Leucemia Mielógena Crônica" OR "Leucemia Mielógena Crônica BCR-ABL Positiva" OR C04.557.337.539.250R\$ OR C15.378.190.636.370R\$)

#2 tw:(nilotinibe OR Tasigna OR AMN107 OR nilotinib)      Total: 16

Clinicaltrials.gov

#1 Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive

#2 nilotinib

#3 #1 AND #2      Total: 100

Epistemonikos

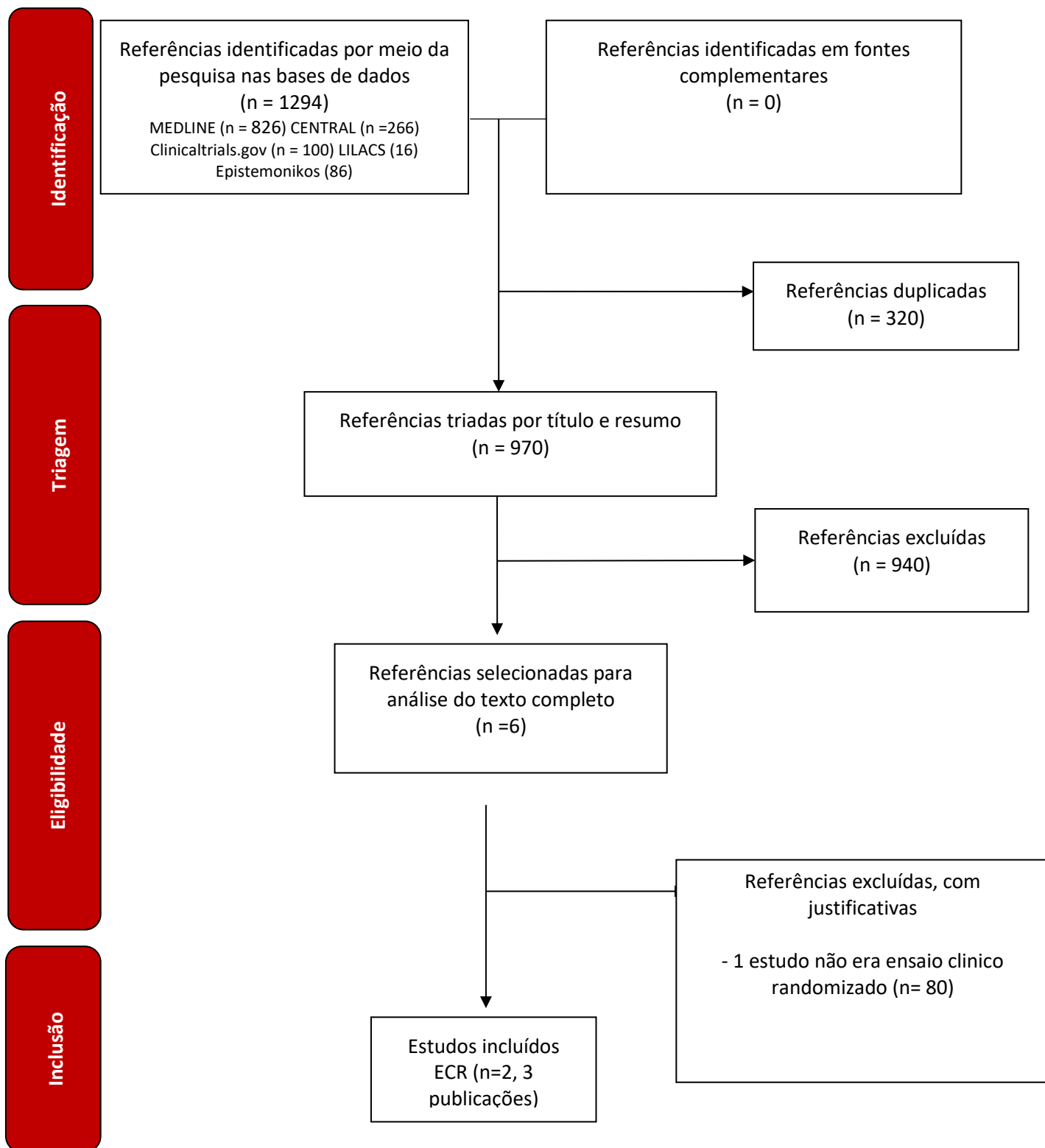
(Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive) AND nilotinib OR Tasigna

Total: 86
-----------

Após a reprodução das novas estratégias de busca, seguiu-se para o processo de seleção de estudos de acordo os critérios de elegibilidade apresentados pelo proponente. A seleção foi feita por um único parecerista por meio da plataforma Rayyan<sup>21</sup>. O processo foi realizado em duas etapas: (i) leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis (ii) leitura na íntegra dos textos classificados como elegíveis.

Com base nos critérios de elegibilidade, foram incluídos 2 ensaios clínicos randomizados (duas publicações)<sup>18,25,26,27</sup> e uma publicação selecionada pela parecerista depois da análise crítica<sup>28</sup>. Para as publicações de estudos de acompanhamento em longo prazo, foram incluídas a publicação com o maior tempo de seguimento que analisassem os mesmos desfechos. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 1**.

**Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências**



### 5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo II** descreve as principais características dos 2 estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE).

Considerando que o proponente não apresentou o risco de viés do estudo ENESTchina foi realizada nesta análise crítica a sua avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta proposta pela Colaboração Cochrane <sup>20</sup> (Anexo III)

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos:

- Desfechos de eficácia: Resposta molecular maior (RMM); Resposta molecular precoce (RMP); Resposta citogenética completa (RCC); alcance resposta molecular (MR<sup>4.5</sup>) - BCR-ABL ≤ 0,0032% na Escala Internacional; Sobrevida Livre de Progressão (SLP); Sobrevida Global (SG); qualidade de vida
- Desfechos de segurança: Eventos adversos e eventos adversos graves

#### 5.3.1 Eficácia

**Resposta molecular maior (RMM)** -> definida como 0,1% da relação BCR-ABL / ABL pela escala internacional (IS), medida pela reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RQ-PCR), que corresponde a uma redução  $\geq 3$  logs do transcrito BCR-ABL da linha de base padronizada. BCR-ABL = gene de fusão de BCR (gene da região de cluster do ponto de interrupção / produto do gene BCR) e ABL (protooncogene Abelson)

O estudo ENESTnd (n=846) evidenciou uma RMM para pacientes com escore de Sokal de alto risco de 41% (nilotinibe 300 mg) versus 32% (nilotinibe 400 mg) versus 17% (imatinibe). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

O estudo ENESTchina (n=267) evidenciou uma RMM para pacientes com escore de Sokal de alto risco após um tempo de seguimento de 12 meses de 38.1% (nilotinibe) vs 9.5% (IC 95%: 28.6% (4.3-52.8)). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

### **Resposta molecular precoce (RMP)**

O estudo ENESTnd (n=846) evidenciou um alcance de RPM após um tempo de seguimento de 6 meses de 91% (nilotinibe 300 mg) versus 89% (nilotinibe 400 mg) versus 67% (imatinibe). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

O estudo ENESTchina(n=267) na primeira análise interina realizada, após um seguimento de 3 meses evidenciou uma RPM de 82,0% (nilotinibe 300mg) versus 66,7% (imatinibe). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

### **Resposta citogenética completa (RCC)**

O estudo ENESTnd (n=846) evidenciou uma RCC para pacientes com Sokal de alto risco, após um tempo de seguimento de 12 meses de 74% (nilotinibe 300 mg) versus 63% (nilotinibe 400 mg) versus 49% (imatinibe). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

### **Alcance resposta molecular (MR<sup>4,5</sup>)**

O tratamento com nilotinibe se associou a um maior alcance de resposta molecular MR<sup>4,5</sup> para os pacientes com Sokal de alto risco, após um tempo de seguimento de 60 meses (44,9% (nilotinibe 300 mg), 42,3% (400 mg) e 23,1% (imatinibe). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

**Sobrevida Livre de Progressão (SLP)** -> definida como a hora da data da randomização até a data do evento definido como a primeira progressão da doença para AP / BC ou a data da morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

O tratamento com nilotinibe se associou ao aumento da sobrevivida livre de progressão dos pacientes com Sokal de alto risco após tempo de seguimento de 60 meses (86,2% (nilotinibe 300 mg) versus 90,0% (nilotinibe 400 mg) versus 82,6% (imatinibe)). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas. (ENESTnd – publicação Hochhaus,2016). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.



**Sobrevida Global (SG):** -> definida como o tempo entre a data da randomização e a data da morte devido a qualquer causa a qualquer momento durante o estudo, incluindo o período de acompanhamento após a descontinuação do tratamento, ou seja, a sobrevida geral no estudo.

O tratamento com nilotinibe se associou ao aumento da sobrevida livre global dos pacientes com Sokal de alto risco após tempo de seguimento de 60 meses (88,8% (nilotinibe 300 mg) 91,5% (nilotinibe 400 mg) versus 84,2% (imatinibe)). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas. ( ENESTnd – publicação Hochhaus,2016).

**Qualidade de vida:** avaliada pelo SF-36.

Não houve impacto da qualidade de vida durante a terapia com nilotinibe ou imatinibe. O estudo fez a divisão do escore Sokal entre baixo e intermediário/alto risco. (ENESTchina-publicação Lu You, 2018). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

### **5.3.2 Desfechos de segurança**

Nenhum dos estudos apresentaram os dados de eventos adversos separadamente para os pacientes com score sokal de alto risco.

## **5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)**

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo V** do presente documento.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: Modelo de sobrevida particionado. O modelo baseou-se em 3 estados de saúde mutuamente exclusivos: sobrevida livre de progressão (SLP), doença em progressão (DPr) e morte
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: de até 15 anos.

- População alvo: Pacientes com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco, conforme as características basais dos pacientes incluídos no estudo ENESTnd.
- Comparador: Imatinibe
- Taxa de desconto anual: 5%
- Desfecho de efetividade: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP)
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos médicos diretos (medicamentos, custos com tratamento, custos com acompanhamento e custos de fim de vida, manejo de eventos adversos)
- Custos: estimados a partir das tabelas da CMED (PF18%- 2019) CBHPM. 5ª edição

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 55.403 por anos de vida ganho (AV) e R\$ 55.161 por anos de vida livre de progressão (AVLP) conforme Figura 2

**Figura 2– Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do nilotinibe do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente**

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Nilotinibe	Anos de vida ganho 9,46 Anos livre de progressão 9,58	Anos de vida ganho 0,5	R\$1.379,458	R\$ 27.384	R\$ 55.403 por anos de vida ganho
Imatinibe	Anos de vida ganho 8,96 Anos livre de progressão 9,08	Anos livre de progressão 0,5	R\$1.352.064		R\$ R\$ 55.161 por anos livre de progressão

### 5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo VI** do presente documento.

Para a elaboração da análise orçamentária o proponente considerou os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: tratamento da LMC em adultos recém diagnosticados com Sokal alto na perspectiva do sistema de saúde suplementar (SSS)
- 2) Modelo: 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.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação
  - Cenário referência (A): imatinibe como tratamento em primeira linha
  - Cenário projetado (B): incorporação do nilotinibe em primeira linha de tratamento para todos os pacientes com risco Sokal alto.
- 6) Delimitação da população de interesse: A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento da LCM em adultos recém diagnosticados com Sokal risco alto com nilotinibe foi realizada a partir da abordagem epidemiológica e todas as fontes foram referenciadas e uma tabela apresentada. O **Quadro 4** apresenta a estimativa do número de pacientes elegíveis entre os anos 2020 e 2024, atendidos pela saúde suplementar.

**Quadro 4.** Estimativa do número de pacientes elegíveis atendidos pela saúde suplementar.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Total</b>	93	93	94	95	95

- 7) Participação de mercado: o proponente assumiu que no cenário projetado, 100% dos pacientes receberiam o tratamento com nilotinibe, entretanto, é importante pontuar que a participação no mercado pode não atingir 100% pois entre o momento de prescrição e início do tratamento, alguns pacientes podem se tornar inelegíveis ao tratamento.
- 8) Custos considerados: Os custos foram calculados usando como referência as tabelas da CMED (março/2019) e os custos relacionados ao estado pós-progressão foram baseados na literatura <sup>29</sup>.

O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 122mil e em cinco anos de R\$ 621mil (tabela 5). A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente foi considerada adequada e reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os seguintes resultados:

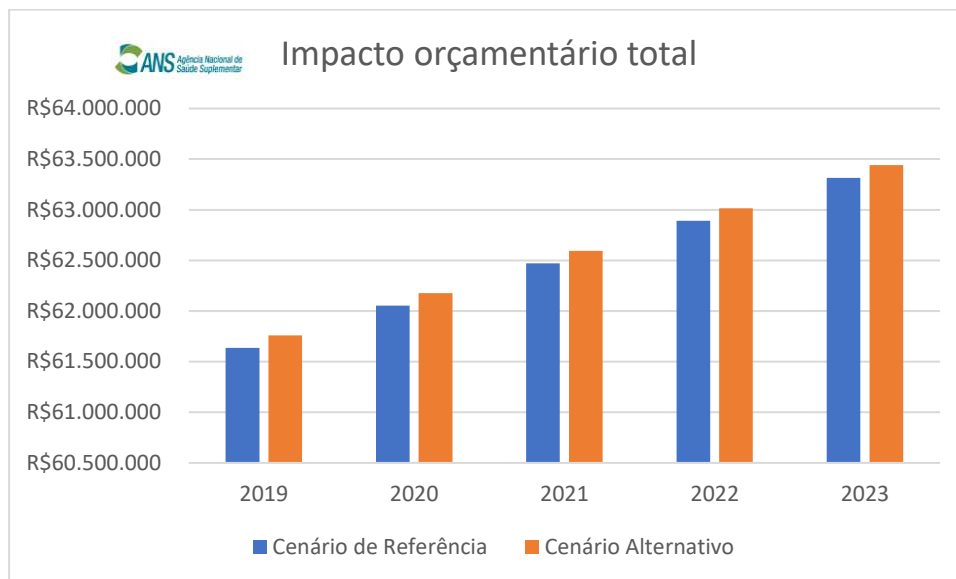
**Tabela 3 – Parâmetros de custo e fontes de dados**

Medicamento	Custo anual	Referência
Nilotinibe	R\$ 140.828,80 (valor referente à 300mg duas vezes ao dia)	CMED (março/2019)
Imatinibe	R\$ 145.496,06 (valor referente à 400mg uma vez ao dia)	CMED (março/2019)

**Tabela 4- Impacto orçamentário total**

Período	Cenário de Referência	Cenário Alternativo
2019	R\$ 61.637.170	R\$ 61.759.783
2020	R\$ 62.052.172	R\$ 62.175.610
2021	R\$ 62.469.968	R\$ 62.594.237
2022	R\$ 62.890.577	R\$ 63.015.682
2023	R\$ 63.314.017	R\$ 63.439.965
<b>Total</b>	<b>321.363.094</b>	<b>329.852.78</b>

**Figura 3.** Gráfico Impacto Orçamentário



**Tabela 5– Impacto orçamentário incremental**

Período	Cenário alternativo caso base.
2019	R\$ 122.612
2020	R\$ 123.438
2021	R\$ 124.269
2022	R\$ 125.106
2023	R\$ 125.948
<b>Total</b>	<b>R\$ 621.374</b>

## 5.6. Avaliação por outras agências de ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*

O NICE recomenda o uso nilotinibe 300mg apenas se os fabricantes fornecerem os descontos acordados nos esquemas de acesso de pacientes relevantes.

(<https://www.nice.org.uk/guidance/ta426/chapter/1-Recommendations>)

- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).* Não avaliou a tecnologia.
- *Scottish Medicines Consortium( SMC/Escócia)*

A recomendação do nilotinibe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide crônica (LMC) positiva para o cromossomo Filadélfia (CML) recém-diagnosticada na fase crônica está em processo de revisão. ( <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nilotinib-tasigna-fullsubmission-70911/>)

### **5.7. Implementação**

A inclusão da tecnologia no rol da ANS implicará na necessidade de rearranjo gênico quantitativo BCR/ABL por PCR entretanto, esse procedimento está incluso no âmbito da ANS.

### **5.8. Considerações finais**

A inclusão do nilotinibe, representaria uma opção de tratamento de primeira linha especificamente para pacientes com LMC em fase crônica que apresenta um risco Sokal alto. A recomendação da nova tecnologia baseou-se em dois ensaios clínicos randomizados, ambos financiados pelo fabricante. O ensaio clínico randomizado, com 846 pacientes evidenciou um aumento da resposta molecular maior (RMM) em pacientes com risco Sokal alto tratados com nilotinibe quando comparado ao imatinibe após um tempo de seguimento de 12 meses. O tratamento com nilotinibe se associou a aumento de sobrevida livre de progressão sobrevida global quando comparado com imatinibe após um tempo de seguimento de 5 anos. Não houve benefícios na qualidade de vida. Não foi possível evidenciar a segurança no nilotinibe pois não foi encontrado estudos que avaliassem os eventos adversos e eventos adversos graves em pacientes com risco Sokal alto.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do NILOTINIBE para tratamento de da LMC em adultos recém diagnosticados com Sokal alto é baseada em estudos clínicos randomizados, com nível de evidência moderada.

## 6. REFERÊNCIAS

- 1- 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
- 2- 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.
- 3- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. *Blood* 2013;122:872-84.
- 4- Ministério da Saúde . Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da S. Leucemia - Subtipos. 2015.
- 5- Ministério da Saúde . Secretaria de Atenção à S. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014
- 6- Sociedade Brasileira de Oncologia C. Manual de Condutas 2011. *Revista da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica* 2011:589
- 7- Surveillance E, End Results P. Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Statistics Facts. 2018.
- 8- Jabbour EJ, Kanterjian H. CME Information : Chronic myeloid leukemia : 2014 update. *American Journal of Hematology* 2014;89:547-56.
- 9- Associação Brasileira de Hematologia e H, Sociedade Brasileira de P, Sociedade Brasileira de P. Leucemia mielóide crônica: Associação Médica Brasileira; 2013.
- 10- 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
- 11- 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.
- 12- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. *Blood* 2013;122:872-84.

- 13- National Comprehensive Cancer N. Chronic Myelogenous Leukemia - NCC Evidence Blocks Version 1.2016. NCCN; 2016:107-.
- 14- 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.
- 15- 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
- 16- 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
- 17- 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-.
- 18- 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.
- 19- 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 (CMLCP) trial (DASISION, CA180-056). Blood 2014;124:Abstract 152-Abstract
- 20- 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.
- 21- 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;23:105461
- 22- SIGN. Annex C: critical appraisal - notes and checklists. Scotland: Healthcare Improvement Scotland.: SIGN 50: a guideline developer's handbook. [Online]
- 23- HIGGINS J.P.T et.al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).



- 24- OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, 5, n. 1, p. 210, 2016.
- 25- 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
- 26- 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.
- 27- 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
- 28- YU, Lu et al. Achieving optimal response at 12 months is associated with a better health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia: a prospective, longitudinal, single center study. **BMC cancer**, v. 18, n. 1, p. 782, 2018.
- 29- 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.

## Anexo I: Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: Nilotinibe no tratamento de primeira linha em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC)Ph+ em fase crônica, recém diagnosticado, com escore Sokal de alto risco*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Título e resumo</b>							
Título	1	Identifica o relato como revisão sistemática, metanálise ou ambos.	x				Capa e pagina 11
Resumo estruturado	2	Elabora resumo estruturado, incluindo: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática.	x				8
<b>Introdução</b>							
Fundamentação	3	Descreve o racional da revisão no contexto atual das evidências.	x				10
Objetivos	4	Estrutura a questão no formato PICO.	x				30
<b>Métodos</b>							
Protocolo e registro	5	Indica se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web e, se disponível, fornece informações sobre o registro de número do protocolo.		x			-

Crerios de elegibilidade	6	Especifica as caractersticas dos estudos utilizados para definir os crerios, fornecendo o racional.	x				39
Fonte de informao	7	Descreve todas as fontes de informaes pesquisadas, com perodo da busca, contato com autores.	x				31
Busca	8	Apresenta pelo menos uma estratgia de busca na ntegra e garante sua reprodutibilidade.	x				32
Seleo dos estudos	9	Descreve o processo da seleo dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos includos e excluados.	x				40 /70/91
Processo de coleta e dados	10	Descreve o mtodo de extrao (dois revisores independentes, ficha clnica, resoluo de divergncias).		x			-
Dados coletados	11	Lista e define todas as variveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposies e simplificaes feitas.		x			-
Risco de vies nos estudos individuais	12	Descreve os mtodos usados para avaliar o risco de vies dos estudos individuais, insere o conceito de “vies em nvel de desfecho” e define como esta informao ser usada nas anlises.			x		89
Medidas de efeito	13	Define as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razo de chance, diferenas em mdias.).		x			-
Sntese dos resultados	14	Descreve mtodos de manipulao dos dados e combinao dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistncia para cada metanlise.		x			-
Risco de vies entre os estudos	15	Especifica qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a reviso (ex.: vies de publicao, de relato de desfecho).	x				15

Análises adicionais	16	Descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.		x			-
<b>Resultados</b>							
Seleção dos estudos	17	Indica os números de estudos triados, submetidos à avaliação da elegibilidade e incluídos na revisão, bem como as razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.	x				43
Características dos estudos	18	Apresenta, para cada estudo, o tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações.	x				44
Risco de viés entre os estudos	19	Apresenta dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho.			x		12/ 89
Resultados dos estudos individuais	20	Apresenta para todos os desfechos considerados (benefícios e danos) as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (Forest plot).			x		12
Síntese dos resultados	21	Apresenta resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.				x	-
Risco de viés nos estudos	22	Apresenta resultados de qualquer risco de viés.			x		12/ 89
Análises adicionais	23	Fornece resultados de análises adicionais, se realizadas (ex: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão).				x	-
<b>Discussão</b>							
Sumário da evidência	24	Sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros).			x		15

Limitações	25	Discute as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação).		x			-
Conclusões	26	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.			x		78
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	27	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	28	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.			x		80

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

#### Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
5	Não	Não indica se existe um protocolo da revisão (publicado como artigo, disponível em página da web ou registrado no PROSPERO).
10	Não	Não descreve o método de extração de dados (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências).
11	Não	Não lista e não define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas
12	Parcial	Apresenta a ferramenta usada para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (SING 50), mas não define como esta informação será usada nas análises. O proponente também descreve que foi utilizado a ferramenta da Cochrane para a avaliação do risco de viés para cada desfecho, entretanto, essa análise não foi apresentada.

13	Não	O proponente não definiu as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias.)
14	Não	Não descreve os métodos planejados, mesmo que a síntese não seja quantitativa. Esses itens devem fazer parte dos métodos planejados, mesmo que não seja possível realizar metanálises ao final da revisão.
16	Não	Não descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão. Esses itens devem fazer parte dos métodos planejados, mesmo que não seja possível realizar metanálises ao final da revisão.
19	Parcial	Apresenta a ferramenta usada para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (SING 50). O proponente também descreve que foi utilizado a ferramenta da Cochrane para a avaliação do risco de viés para cada desfecho, entretanto, essa avaliação não foi apresentada.
20	Parcial	O proponente apresenta os resultados de forma narrativa no texto. A maioria dos desfechos utilizou-se de medida de efeito, a porcentagem sem acompanhamento de IC, entretanto, não foram especificados quais desfechos iriam ser analisados (apenas que seriam desfechos de eficácia e segurança)
21	Parcial	Apresenta a ferramenta usada para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (SING 50). O proponente também descreve que foi utilizado a ferramenta da Cochrane para a avaliação do risco de viés para cada desfecho, entretanto, essa avaliação não foi apresentada.
24	Parcial	O proponente sumariza os principais achados, porém não inclui a força da evidência para cada desfecho principal.
25	Não	Não aponta as limitações do estudo e seu impacto na conclusão da revisão sistemática.
26	Parcial	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências, entretanto não aponta implicações para pesquisas futuras.

*(inserir outras linhas se necessário)*

[illegible]

farmacêutica Novartis	6 meses (A1) 12 meses (A2) 60 meses. (A3)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• RM<sup>4</sup>, RM<sup>4,5</sup></li> <li>• Sobrevida Global</li> <li>• Eventos adverso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP - pacientes com Escore Sokal de alto risco</li> </ul> <p>A1: Não avaliado A2: Não avaliado A3: 86,2% (nilotinibe 300 mg) versus 90,0% (nilotinibe 400 mg) versus 82,6% (imatinibe)</p>	Moderada*
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• RMP- pacientes com escore Sokal de alto risco</li> </ul> <p>A1: falha da RMP de 14% (nilotinibe 300 mg) versus 18% (nilotinibe 400 mg) versus 56% (imatinibe) A2: Não avaliado A3: Não avaliado</p>	Moderada*
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• RM<sup>4,5</sup>- pacientes com Sokal de alto risco</li> </ul> <p>A1: Não avaliado A2: Não avaliado A3: RM<sup>4,5</sup>: 44,9% (nilotinibe 300 mg), 42,3% (400 mg) e 23,1% (imatinibe).</p>	Moderada*
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida Global- pacientes com Sokal de alto risco</li> </ul> <p>A1: Não avaliado A2: Não avaliado A3: 88,8% (nilotinibe 300 mg) 91,5% (nilotinibe 400 mg) versus 84,2% (imatinibe)</p>	
ENESTchina	Pacientes com leucemia	Nilotinibe 300mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta molecular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RMM - pacientes com Escore Sokal de alto risco</li> </ul>	Moderada*



(clinicaltrials.gov: NCT01275196)	mielóide crônica (CML) recém- diagnosticada positiva para cromossomo Philadelphia (Ph+) em fase crônica (n= 267) Duração: A1: 3, 12 e 24 meses A2: média de 5 anos	(n=134) 2x/dia X Imatinibe 400mg (n=133) 1x/dia	maior (RMM) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta cinética completa (RCC)</li> <li>• Resposta molecular precoce (RMP)</li> <li>• Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> <li>• Sobrevida Global</li> <li>• Eventos adverso</li> <li>• Qualidade de vida</li> </ul>	<p>A1 (12 meses): 38.1% (nilotinibe) vs 9.5% (IC 95%: 28.6 % (4.3-52.8)).</p> <p>A2: Não avaliado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualidade de vida (SF36)</li> </ul> <p>A1: Não avaliado</p> <p>A2: Não há diferença entre os grupos.</p>	Moderada*
--------------------------------------	--	---	---	---	-----------

A1: Análise 1/ A2: Análise 2/ A3: Análise 3/ A1 Análise interina 1 \*GRADE: rebaixamento por limitação metodológica.

### ANEXO III. Avaliação do risco de viés do estudo ENESTchina

Domínio	Risco de viés	Justificativa para o julgamento
<b>Geração da sequência de alocação</b>	<b>Incerto</b>	Texto: "Patients were randomized 1:1 to nilotinib 300 mg twice daily or imatinib 400 mg once daily" Comentário: o método de geração não foi descrito
<b>Sigilo de alocação</b>	<b>Incerto</b>	Comentário: o método para preservar o sigilo de alocação não foi descrito
<b>Mascaramento participantes e equipe</b>	<b>Baixo</b>	Comentário : estudo não cego, entretando os desfechos são objetivos (dosage sérica de marcadores moleculares) e não se altera pela falta de cegamento.
<b>Mascaramento avaliadores do desfechos</b>	<b>Baixo</b>	Comentário : estudo não cego, entretando os desfechos são objetivos (dosage sérica de marcadores moleculares) e não se altera pela falta de cegamento.
<b>Dados incompletos de desfechos</b>	<b>Baixa</b>	Comentário: A taxa de descontinuidade do estudo foi balanceada entre os grupos e inferior a 20%.

<b>Relato seletivo</b>	<b>Baixo</b>	Comentário: Todos os desfechos planejados no protocolo foram relatados (NCT01275196).
<b>Outras fontes de viés</b>	<b>Incerto</b>	<p>Texto: “The ENESTchina study and work presented here were sponsored and funded by Novartis Pharmaceuticals Corporation. Financial support for medical editorial assistance was provided by Novartis Pharmaceuticals Corporation.”</p> <p>Comentário: o estudo foi analisado pelo fabricante do medicamento.</p>

#### Anexo IV: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: Nilotinibe no tratamento de primeira linha em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC)Ph+ em fase crônica, recém diagnosticado, com escore Sokal de alto risco*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Elementos de identificação</b>							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				capa
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.			x		capa
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.	x				7

Antecedentes objetivos e	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	x				11- 12
<b>Métodos analíticos</b>							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			x		12 e 27
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				12 e 19
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				12
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				12
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				13
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				13

Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				15 e 16
Mensuração e valor dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				x	-
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				19-21
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	-
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	x				14
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	x				24-25

Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				16-17
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				23
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				25-26
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		27
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				29-30

**Fontes:**

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.  
Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.  
Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Huserau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
2	parcial	Não apresenta o nome dos responsáveis, apenas o nome da instituição e ano.
5	Parcial	As justificativas da escolha do subgrupo estão presentes apenas na discussão, e não nos métodos.
6	Não	O proponente não indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise, embora aponte a perspectiva como pública.
21	Parcial	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas, entretanto, não discute as limitações e a generalização dos achados.
22	Não	O proponente não apresentou a declaração do conflito de interesse.

*(inserir outras linhas se necessário)*



---

**Anexo V : Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020**

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: Nilotinibe no tratamento de primeira linha em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC)Ph+ em fase crônica, recém diagnosticado, com escore Sokal de alto risco*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições fundamentais da análise</b>							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				5
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				10-11
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				11
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				12

Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				14
<b>Cenários a serem avaliados</b>							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				11
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				11
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				11
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				10-11
<b>Definição de subgrupos</b>							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	x				14
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.		x			-
<b>Custos</b>							

Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				11-12
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				11-12
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				12
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).	x				11- 12
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.			x		10
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				12
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				12
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		14
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-

Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				16-17
-------------	----	--	---	--	--	--	-------

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
13	Não	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.
19	Parcial	O proponente descreve o método, entretanto, não o justifica.
22	Parcial	O proponente discute os achados, mas não aponta as possíveis limitações.
24	Não	O proponente não declarou conflitos de interesse.

*(inserir outras linhas se necessário)*