Nota Técnica 316638

Data de conclusão: 25/02/2025 09:23:39

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 8ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 316638

CID: C92.1 - Leucemia mielóide crônica

Diagnóstico: Leucemia mielóide crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: NILOTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: nilotinibe 200mg, 120 cp. Tomar 2 cp de 12/12h.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: REMUME

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NILOTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, alternativamente aos TKI seria possível oferecer ao paciente tratamentos baseados em interferon, quimioterapia convencional ou mesmo transplante alogênico de medula óssea.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: NILOTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: NILOTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: NILOTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O nilotinibe é um TKI de 2ª geração que tem como alvos o sítio de ligação da ATP do BCR-ABL, inibindo a sua atividade. Tem atividade sobre outras proteínas como o c-KIT e as PDGFR (7) e potência cerca de 30 vezes maior do que o imatinibe quando tomado em doses de 400-600 mg duas vezes ao dia (8). Entre seus efeitos adversos gerais os mais comuns são rash cutâneo, prurido, constipação, cefaleia, fadiga e nauseas (> 10%). Eventos adversos cardiovasculares merecem especial atenção como hipertensão arterial sistêmica, doença arterial oclusiva e prolongamento do intervalo QT que são frequentes (7). Os eventos adversos hematológicos são comuns como trombocitopenia, neutropenia e anemia que ocorrem em 35%, 21% e 13% dos casos respectivamente (8).
Em 2007, foi publicado ensaio clínico de fase II, neste estudo, 280 pacientes portadores de LMC que falharam o uso de imatinibe (por intolerância ou ineficácia) receberam nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia (9). Foi observada taxa de resposta citogenética maior de (i.e. identificação de cromossomo Philadelphia < 35% das metáfases em exame citogenético adequado) 48%. A sobrevida geral em 1 ano estimada foi 95%.
Ensaio clínico de fase II subsequente, que contou com 119 pacientes portadores de LMC em fase crônica ou acelerada com intolerância ou resistência ao imatinibe, também avaliou a eficácia do nilotinibe (10). Neste estudo, a resposta hematológica ocorreu em 47% dos casos e a resposta hematológica maior foi de 29%. A sobrevida geral e a sobrevida livre de progressão em 12 meses foram 79% e 73%, respectivamente (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
NILOTINIBE	200 MG CAP14 DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 112		R$ 15.183,83	R$ 212.573,62

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Com base na dose prescrita, e após consulta ao índice PMVG 17% da tabela CMED em abril de 2024 elaborou-se a tabela acima, em que se estimou o custo anual do tratamento com a medicação nilotinibe.

Não foram encontradas avaliações econômicas do nilotinibe para o cenário brasileiro.
Análise de custo-efetividade sob perspectiva de seguros de saúde estadunidenses avaliou o uso de nilotinibe em segunda linha em comparação com outro TKI de 2ª geração, o dasatinibe (11). No modelo empregado, foi estimada idade média ao diagnóstico de 65 anos e horizonte analítico 'até o fim da vida'. Neste estudo o uso de nilotinibe apresentou melhores desfechos de saúde com incremento em 1,9 ano de vida ajustado para a qualidade QALY e 2,2 anos de vida, além de menores custos (redução de U$ 12.655), de maneira que foi dominante sobre a outra alternativa terapêutica (11). Em outro estudo conduzido por Bonifácio e colaboradores, com delineamento muito semelhante porém em realidade Italiana, o uso de nilotinibe também esteve associado a melhores desfechos de saúde (+1,86 QALY e +2,16 LY) e melhores desfechos econômico (€ -38.760,00) (12).
Tanto o National Institute of Healh and Care Excellence (NICE) britânico quanto o Scottish Medicines Consortium (SMC) escocês recomendam a incorporação da medicação nilotinibe para pacientes com LMC em fase crônica que apresentaram falha ou intolerância a pelo menos um TKI em primeira linha desde que fornecido com desconto pelo fabricante (13,14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: taxas de sobrevida geral que variaram entre 80 e 95% aproximadamente, porém não existem dados de eficácia decorrentes de ensaios clínicos comparativos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: NILOTINIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente com diagnóstico de leucemia mielóide crônica, que apresentou falha terapêutica após o uso dos TKI preconizados em primeira e segunda linha pelo SUS. De maneira que, a indicação de nilotinibe está bem estabelecida, inclusive no PCDT vigente para a patologia em segunda linha, apresentando boa eficácia além de ser custo-efetivo neste cenário.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Chronic Myeloid Leukemia | Rüdiger Hehlmann | Springer [Internet]. [citado 20 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.springer.com/gp/book/9783030719128
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. junho de 2020;95(6):691–709.
3. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT [Internet]. Ministério da Saúde. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. abril de 2020;34(4):966–84.

5. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O'Brien S, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. Blood. 1o de dezembro de 2007;110(12):4005–11.
6. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. julho de 2020;26(7):1247–56.
7. Nilotinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 24 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nilotinib-drug-information?search=nilotinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~33&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
8. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 15 de junho de 2006;354(24):2542–51.
9. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood. 15 de novembro de 2007;110(10):3540–6.
10. P le C, Og O, F G, Dw K, J C, N G, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood [Internet]. 15 de fevereiro de 2008 [citado 24 de abril de 2022];111(4). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18048643/
11. Li N, Yang X, Fan L, Totev T, Guerin A, Chen L, et al. Nilotinib versus dasatinib as second-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase who are resistant or intolerant to imatinib: a cost-effectiveness analysis based on real-world data. J Med Econ. abril de 2017;20(4):328–36.
12. Bonifacio M, Maheshwari V, Tran D, Agostoni G, Filioussi K, Viana R. Economic Model to Evaluate the Cost-Effectiveness of Second-Line Nilotinib Versus Dasatinib for the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) in Italy. PharmacoEconomics - Open. janeiro de 2022;6(1):95–104.
13. 1 Recommendations | Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for treating imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 20 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta425/chapter/1-Recommendations
14. nilotinib (Tasigna) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 23 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nilotinib-tasigna-fullsubmission-44008/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, o paciente de 47 anos é portador de leucemia mieloide crônica (LMC) (CID 10 C92.1) diagnosticada em outubro de 2019. Iniciado tratamento com inibidor da tirosina-quinase (TKI) de primeira geração - imatinibe 400 mg, atingindo resposta hematológica completa 5 meses após início de tratamento, porém sem atingir resposta molecular (PCR bcr-abl p210 28% em maio/2020). Optado, então, por troca para TKI de segunda geração - dasatinibe 100 mg/dia, no entanto o paciente evoluiu com anemia significativa e microangiopatia, além de não atingir resposta molecular (PCR bcr-abl p210 5,3%

em agosto de 2020). O medicamento foi suspenso devido a complicações e posteriormente reiniciado, na dose de 40 mg/dia, pois não tolerou aumento de dose. Apresentou resposta hematológica, porém sem resposta molecular, sendo assim considerado refratário a todas as medicações utilizadas (TKI de primeira e segunda geração). Em 2021 foi então pleiteado a medicação nilotinibe com objetivo de atingir resposta molecular, melhorando as chances de prosseguir com o transplante de medula óssea alogênico, única opção de cura disponível para a patologia em questão. Recebeu tutela antecipada do medicamento fazendo uso até o presente momento.

A LMC é neoplasia de células tronco hematopoiéticas resultante da translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22, a t(9;22)(q34;q11) também conhecido como cromossomo Philadelphia, que resulta na formação do gene de fusão BCR-ABL1 que apresenta atividade de tirosino quinase de maneira continuada (1). Entre os achados clínicos sugestivos desta patologia estão leucocitose acompanhada de eosinofilia e basofilia, presença de “desvio à esquerda” na leucometria, que pode incluir blastos e as formas “intermediárias” da série granulocítica neutrofílica (pró-mielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonados e segmentados), esplenomegalia, anemia em graus variados, plaquetose e plaquetopenia. A maioria (90%) dos pacientes recebem diagnóstico na chamada fase crônica (LMC-FC), e 40% destes pacientes descobrem a doença ao realizar um hemograma fortuitamente. A incidência anual estimada desta patologia é de 1-2 casos por 100.000 adultos segundo estimativas internacionais (2), afeta homens com maior frequência que mulheres, e a mediana de idade ao diagnóstico é de 57-59 anos (3,4). No Brasil, no ano de 2019, foram registrados 127.134 procedimentos de quimioterapia para LMC em adultos, de maneira que se estimou uma prevalência de cerca de 15.892 casos no país naquele ano (3).

A história natural da progressão da doença é sabida. A duração da fase crônica pode ser longa e de curso indolente (3), a fase acelerada da LMC (LMC-FA) e a crise blástica (LMC-CB) são formas mais agressivas e apresentam risco para desfechos negativos, inclusive óbito. A duração mediana da LMC-FA é de 1-1,5 anos até progressão ou óbito e da LMC-CB é de 6 meses até progressão ou óbito.

O advento dos inibidores de tirosino quinase (TKI; imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe) revolucionou o tratamento da LMC. Pacientes que, até o final do século passado, apresentavam uma expectativa de vida de 20% em 10 anos, passaram a apresentar uma expectativa de vida de 80-90% em 10 anos (2). Entre os pacientes tratados em primeira linha com imatinibe, 10-15% terão tratamento suspenso por intolerância e 20-25%, por não atingirem critérios de resposta ótimos, conforme consenso do European Leukemia Net (ELN) (1,4). A monitorização de resposta ao tratamento, se dá por hemogramas seriados, análise de cariótipo e quantificação de transcritos BCR-ABL1 por método de reação em cadeia de polimerase quantitativa (PCR) avaliados conforme a escala internacional (IS). Define-se como falha de tratamento, para pacientes em fase crônica, > 10% de transcritos BCR-ABL1 após 6 meses de tratamento, > 1% de transcritos BCR-ABL1 após 12 meses de tratamento e a qualquer momento após isso se > 1% de transcritos BCR-ABL1, surgimento de mutações que conferem resistência ao inibidor de tirosino quinase em uso ou surgimento de alterações citogenéticas adicionais de alto risco para progressão (a saber cromossomo Philadelphia adicional, +8, i(17p), abn(3q26), +19, -7/7q-, 11q23).

Em caso de falha terapêutica, definida pelos critérios acima, é conduta recomendada que a escolha do TKI subsequente seja baseada no perfil de efeitos adversos e no perfil de mutações do domínio quinase (KD) do gene BCR-ABL1 (1,2,4,5). A maioria das mutações do BCR-ABL1 KD são tratáveis com TKIs de segunda geração, com exceção da mutação do T315I, sensível apenas ao ponatinibe (2,4). Entre pacientes que apresentam resistência a um TKI de segunda geração, a chance de se atingir uma resposta terapêutica profunda e duradoura é baixa, de

maneira que é consenso a indicação de transplante alogênico de medula óssea (4,6).
Atualmente, a perspectiva de remissão ‘livre de tratamento’ (TFR - Isto é a descontinuação do TKI e acompanhamento de pacientes em remissão molecular profunda com exame de PCR de alta sensibildiade) para LMC é possível entre um grupo selecionado de pacientes. Entre os pré-requisitos para fazê-lo estão: encontrar-se se em primeira fase crônica, tratamento de duração de pelo menos 5 anos e resposta molecular maior (RMM4) de pelo menos 2 anos de duração e não ter ocorrido falha terapêutica prévia. Além destes itens é necessário que o paciente tenha acesso a teste de PCR para BCR-ABL1 de alta sensibilidade para identificação de uma eventual recaída molecular (o que ocorre em ~ 50% dos casos) (4).