

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Nilotinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5352539	Tasigna	112 cápsulas doseadas a 150 mg	Novartis Europharm limited

**Data de indeferimento da autorização de utilização:** 22/03/2012

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.1.8. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Citotóxicos - Inibidores das tirosinacinas

**Código ATC:** L01XE08 NILOTINIB

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Tasigna é indicado para o tratamento de doentes adultos com Leucemia Mielóide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica recém-diagnosticada.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:** Todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida:** Todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Nilotinib não demonstrou valor terapêutico acrescentado em relação a imatinib, apenas equivalência terapêutica. No entanto, a terapêutica com nilotinib apresenta um custo de tratamento superior ao da terapêutica com imatinib, pelo que não ficou demonstrada vantagem económica.

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 9 do art. 4.º do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente, às Comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades</b>	Nilotinib é um inibidor potente da actividade da tirosinacina Abl da oncoproteína
---------------------	---

<p><b>farmacológicas</b></p>	<p>Bcr-Abl, nas linhagens celulares e nas células leucémicas primariamente positivas para o cromossoma Filadélfia. A substância liga-se com elevada afinidade ao local de ligação do ATP de tal forma que é um potente inibidor de tipo selvagem Bcr-Abl e mantém actividade contra 32/33 formas mutantes de Bcr-Abl resistentes ao imatinib. Como consequência desta actividade bioquímica, o nilotinib inibe selectivamente a proliferação e induz a apoptose nas linhagens celulares e em células leucémicas primariamente positivas para o cromossoma Filadélfia de doentes com LMC. Em modelos de murino de LMC, o nilotinib, como agente único, reduz a carga tumoral e prolonga a sobrevivência após administração oral.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador seleccionado</b></p>	<p>Imatinib (dosagem de 400 mg em forma farmacêutica sólida oral, em embalagens com dimensão para 1 mês de tratamento)</p> <p>É o único medicamento biológico com a mesma indicação clínica (tratamento em primeira linha da fase crónica) e autorizado para utilização hospitalar. Deverá considerar-se 400 mg/dia de imatinib, pois vários estudos verificaram que 800 mg de imatinib não foram significativamente superiores a 400 mg de imatinib.</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p>O ensaio clínico comparativo entre o imatinib e o nilotinib, ENESTnD - ainda não concluído e que terá a duração de cinco anos – o <i>endpoint</i> primário foi a taxa de resposta molecular major (MMR), sendo referido que esta resposta se correlaciona com a sobrevida sem progressão da doença e sobrevida global (nenhum doente com uma resposta molecular completa passou para a fase acelerada ou blástica).</p> <p>Os resultados intermédios do ensaio clínico ENESTnD foram os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aos 18 meses: o <i>endpoint</i> primário, i.e., a taxa de resposta molecular major, foi de 44% para o nilotinib 300 mg b.i.d vs. 22% para o imatinib 400 mg q.d. (<math>p &lt; 0.0001</math>); a resposta citogenética completa (CCyR) foi de 85% para nilotinib 3000 mg b.i.d. vs. 74% para imatinib 400 mg q.d. (<math>p &lt; 0.0001</math>); a sobrevida global foi de 98,5% para nilotinib vs. 96,9% para imatinib 400 mg bid.</li> <li>- aos 24 meses: a CCyR foi de 87% para o nilotinib 300 mg b.i.d. vs. 77% para o imatinib; a taxa de sobrevivência livre de progressão aos 24 meses foi de 98% para o nilotinib 300 mg b.i.d. e de 95,2% para o imatinib, sendo o número de mortes de 1,1% e 3,3 %, respectivamente.</li> </ul> <p>Apesar de nilotinib ter demonstrado melhores resultados nos indicadores surrogados, não houve diferença no que respeita à sobrevivência global, um dos parâmetros fundamentais a considerar, segundo as guidelines da EMA. Parece</p>

haver uma tendência para a confluência ao longo do tempo (vide dos 18 para os 24 meses).

Além disso, não parece existir vantagem em iniciar a terapêutica com nilotinib em primeira opção após o diagnóstico recente da leucemia. A experiência da utilização de imatinib é bastante superior, e os dados indicam que os doentes resistentes ao imatinib continuam a responder ao nilotinib (nilotinib actuará em 32 de 33 formas mutantes BCR-ABL resistentes ao imatinib).

Quanto à segurança, é de referir que o nilotinib prolonga o intervalo QT, havendo já o registo de mortes. Também produz mielossupressão significativa (o imatinib também a induz) e alterações hepáticas (significativamente mais que o imatinib). Já foram descritas interações clinicamente muito relevantes a nível da CYP3A4.

Em conclusão, os doentes na fase crónica são tratados com imatinib e quando houver resistência à dose padrão de imatinib (400 mg por dia) o tratamento será dasatinib ou nilotinib (excepto na fase blástica onde apenas o dasatinib é alternativa). Estes dois fármacos já estão autorizados para utilização hospitalar nesta indicação clínica. Para a terapêutica de novo não haverá valor terapêutica acrescentado de nilotinib, apenas equivalência terapêutica.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	600 mg/dia de nilotinib vs. 400 mg/dia de imatinib
<b>Tipo de análise</b>	Análise de minimização de custos
<b>Vantagem económica</b>	A terapêutica com nilotinib apresenta um custo diário superior ao da terapêutica com imatinib, pelo que não ficou demonstrada vantagem económica.

### 4. OBSERVAÇÕES

Nilotinib está autorizado para utilização hospitalar desde 29/11/2010 na dosagem de 200 mg no “tratamento da Leucemia Mielóide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica e fase acelerada, em adultos com resistência ou intolerância a terapêutica anterior, incluindo imatinib” na posologia de 800 mg/dia (2 tomas de 2 cápsulas de 200 mg). A actual avaliação da dosagem de 150 mg no “tratamento de doentes adultos com Leucemia Mielóide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica recém-diagnosticada” na posologia de 600 mg/dia (2 tomas de 2 cápsulas de 150 mg) não vem alterar aquela autorização.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM de Tassigna de 20/12/2010
2. EPAR de Tassigna de 17/01/2011

- 
3. Deininger *et al.* "International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib". *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 114: Abstract 1126.
  4. Cortes, J.E. *et al.* "Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study". *J Clin Oncol.* 2010;28:424-430.
  5. Saglio *et al.* "Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia" *N Engl J Med* 2010;362:2251-9
  6. Kantarjian, H.M. *et al.* "Nilotinib versus Imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial". *Lancet Oncol* 2011; 12: 841-51.