



Comparação entre
Nilotinibe e Dasatinibe no
Tratamento da Leucemia
Mieloide Crônica

Comparação entre Nilotinibe e Dasatinibe no Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original:

Comparing Nilotinib With Dasatinib as Second-Line Therapies in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Resistant or Intolerant to Imatinib - A Retrospective Chart Review Analysis

Autores: **Griffin J; Guerin A; Wu E e colaboradores**

Instituições: **Dana-Farber Cancer Institute, Boston, EE.UU.; Analysis Group, Inc., Boston, EE.UU.**

Fonte: **Current Medical Research and Opinion 29(6): 623-631 2013**

Esse é um estudo retrospectivo que compara progressão, sobrevida livre de progressão, sobrevida global e modificações no tratamento em pacientes com LMC-FC que mudaram para nilotinibe ou dasatinibe após tratamento com Imatinibe. O nilotinibe está associado ao risco significativamente menor de progressão da doença e à maior sobrevida livre de progressão, em comparação com o dasatinibe como tratamento de segunda linha da leucemia mieloide crônica. O uso do nilotinibe ainda foi associado à menor necessidade de modificação da terapia por falta de eficácia e de suspensões temporárias do tratamento por intolerância.

Introdução

Nilotinibe e dasatinibe são os novos inibidores da tirosina quinase (ITQ) que, além de serem aprovados para o tratamento de primeira linha de LMC, também são aprovados para o tratamento de pacientes com LMC em fase crônica resistente ou intolerante ao imatinibe. Este, por sua vez, foi o primeiro ITQ aprovado para o tratamento da LMC e revolucionou o tratamento da doença, já que seu uso foi associado à melhora do prognóstico. Um estudo comparativo mostrou que a sobrevida de pacientes em oito anos foi de 42% a 65% com o uso de interferon-alfa e de 87% com o imatinibe. Entretanto, em pelo menos 20% a 30% dos pacientes com LMC com cromossomo Filadélfia não foi observado benefício associado ao uso de imatinibe devido à toxicidade ou à resistência ao tratamento. O nilotinibe e o dasatinibe parecem ser eficazes e seguros no tratamento desses pacientes.

Embora não existam estudos que tenham comparado diretamente a eficácia do nilotinibe e do dasatinibe como tratamento de segunda linha, dois estudos observacionais retrospectivos avaliaram a adesão terapêutica dos pacientes ao tratamento e o uso de recursos e custos diretos do sistema de saúde para esses fármacos. Tais estudos demonstraram maior taxa de adesão ao tratamento, menor número de internações e menores custos para o sistema de saúde com a administração do nilotinibe, porém o desenho desses estudos não permitiu avaliar a eficácia da intervenção. O objetivo do presente estudo foi determinar a eficácia relativa desses fármacos em termos de tempo até a progressão da doença (TAPD), sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos pacientes. Ainda foram avaliadas a necessidade de modificação do tratamento e as causas dessas modificações.

Pacientes e métodos

Retrospectivamente foram obtidos dados de histórias clínicas de pacientes de hematologistas e oncologistas norte-americanos. Foram incluídos indivíduos com LMC com cromossomo Filadélfia com pelo menos 18 anos de idade no momento do diagnóstico, que rece-

beram inicialmente imatinibe e, posteriormente, tiveram o tratamento substituído por dasatinibe ou nilotinibe (durante a fase crônica da doença), além de contarem com seguimento médico por pelo menos trinta dias após a substituição do tratamento. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de neoplasias concomitantes antes da alteração do tratamento.

Registraram-se dados demográficos dos pacientes, assim como seu estado geral, a presença de comorbidades, a duração da doença, as características do tratamento com imatinibe e a causa principal da modificação do tratamento. O TAPD foi calculado como o tempo entre o início do tratamento com dasatinibe ou nilotinibe e a ocorrência de fase de aceleração ou crise blástica, e a sobrevida livre de progressão como o tempo entre o primeiro evento e a progressão da doença ou o óbito. A análise estatística foi feita pelos testes de Wilcoxon, Kaplan-Meier, modelo multivariado de Cox e de regressão multivariada.

Resultados

No total, 122 oncologistas e hematologistas forneceram dados de 597 pacientes, sendo que 301 deles realizaram tratamento de segunda linha com nilotinibe. Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo que recebeu nilotinibe e aquele que recebeu dasatinibe quanto à fatores demográficos, gravidade da doença e presença de comorbidades; a mediana de idade foi de 60 anos em ambos os grupos e a maioria dos pacientes era formada por homens. Entretanto, observou-se que a duração do tratamento com imatinibe foi significativamente maior entre os pacientes que receberam nilotinibe posteriormente, em comparação com o grupo que recebeu dasatinibe (12 vs. 10 meses, $p = 0,022$), e a proporção de pacientes que recebeu mais de 400 mg/dia de imatinibe foi significativamente maior no grupo nilotinibe (48,8% vs. 38,2%, $p = 0,009$). As taxas de resposta citogenética completa com o tratamento com imatinibe foram semelhantes nos dois grupos, porém o grupo nilotinibe apresentou

maior proporção de pacientes em que foi necessária a alteração do tratamento por resistência secundária ao imatinibe (34,9% vs. 27,4%, $p = 0,047$) e menor taxa de alteração da terapia por intolerância a este fármaco (22,3% vs. 30,4%, $p = 0,024$). A dose de dasatinibe utilizada na maioria dos pacientes deste grupo (70,9%) foi de 100 mg, uma vez ao dia (a dose aprovada pelo FDA dos Estados Unidos), enquanto 45,9% dos pacientes do grupo nilotinibe receberam a dose de 300 mg, duas vezes por dia, uma dose menor que a recomendada pelo FDA, que é de 400 mg, duas vezes por dia (dose administrada em 44,9% dos pacientes).

A mediana de seguimento foi de onze meses (entre 1 e 54) e dez meses (de 1 a 56) nos grupos nilotinibe e dasatinibe, respectivamente ($p = 0,600$). Durante o período analisado, em 5% dos pacientes do grupo nilotinibe foi observado o desfecho: progressão da doença (1,7%) ou óbito (3,3%), em comparação com 9,1% (4,4% e 5,7%, respectivamente, sem diferença significativa das taxas do outro grupo) do grupo dasatinibe ($p = 0,048$). A progressão da doença ou o óbito ocorreu durante os dois primeiros anos de seguimento em 90,5% dos casos. As curvas de Kaplan-Meier sugeriram menor risco de progressão, maior sobrevida livre de progressão e maior sobrevida global nos pacientes que receberam nilotinibe, porém não houve diferença estatística. Após ajustes para fatores de confusão pelo modelo de Cox, o nilotinibe foi associado ao menor risco de progressão (risco relativo [RR]: 0,27, intervalo de confiança [IC]: 0,09 a 0,82, $p = 0,021$) e à maior sobrevida livre de progressão (RR: 0,48, IC 95%: 0,25 a 0,93, $p = 0,030$), em comparação ao dasatinibe. Embora o nilotinibe pareça ser superior, não houve diferença estatística significativa entre ele e o dasatinibe quanto à sobrevida global (RR: 0,46, IC 95%: 0,20 a 1,06, $p = 0,067$) (Tabela).

Não foram frequentes as modificações do tratamento durante o período de seguimento, sendo realizadas modificações em 10,3% e 12,5% dos pacientes tratados com nilotinibe e dasatinibe, respectivamente. As taxas de abandono do tratamento foram semelhantes nos dois grupos (7,0% e 7,8%, $p = 0,711$), assim como a necessidade de redução da dose (2,7% vs. 1,0%, $p = 0,135$). Menor número de pacientes tratados com nilotinibe necessitaram de doses maiores (0,0% vs. 1,4%, $p = 0,043$) ou precisaram suspender temporariamente o tratamento (1,7% vs. 4,4%, $p = 0,051$), em comparação com o grupo dasatinibe. A proporção de pacientes que receberam nilotinibe e necessitaram de modificação no tratamento por falta

de eficácia foi significativamente menor do que no grupo dasatinibe (2,0% vs. 5,1%, $p = 0,041$), e significativamente menor quantidade de pacientes do grupo nilotinibe necessitaram de doses maiores por falta de eficácia (0,0% vs. 1,4%, $p = 0,043$). Entre os pacientes que precisaram modificar o tratamento por intolerância, a principal alteração no grupo nilotinibe foi a redução da dose (em 80% dos pacientes que necessitaram de modificação), enquanto em cinco de cada onze pacientes com intolerância ao dasatinibe foi necessária a suspensão temporária do tratamento.

Discussão

O presente estudo demonstra que o tratamento com nilotinibe está associado ao menor risco de progressão da doença e à maior sobrevida livre de progressão, em comparação com o tratamento com dasatinibe, quando ambos são utilizados como segunda linha de tratamento (após o uso de imatinibe) em pacientes com LMC com cromossomo Filadélfia. No grupo nilotinibe observaram-se menor proporção de modificação do tratamento, menor necessidade de uso de doses maiores por falta de eficácia e menor necessidade de suspensão do tratamento por intolerância (embora tenha ocorrido maior número de reduções de dose por intolerância), em comparação com o grupo dasatinibe. Apesar dos efeitos importantes do imatinibe em pacientes com diagnóstico recente de LMC, em 20% a 30% dos casos há necessidade de uso de tratamento de segunda linha. Embora a presença de comorbidades possa ter influenciado na escolha do tratamento utilizado neste estudo, as diferenças quanto a esse parâmetro foram ajustadas na análise de regressão multivariada. Os autores consideram que os pacientes incluídos neste estudo foram representativos dos indivíduos com LMC presentes na população geral, já que se obtiveram dados de diferentes regiões geográficas e contextos e a seleção dos pacientes foi aleatória.

Os autores concluem que o nilotinibe foi associado ao risco significativamente menor de progressão da doença e à maior sobrevida livre da mesma, em comparação com o dasatinibe, quando utilizados como tratamento de segunda linha na LMC. O uso do nilotinibe também se associou à menor necessidade de modificação do tratamento por falta de eficácia e à menor necessidade de suspensão temporária do tratamento por intolerância.

Tabela. (Adaptado) Comparação do tempo até a progressão da doença, sobrevida livre de progressão e sobrevida global entre os pacientes tratados com nilotinibe e dasatinibe.

Resultado	Evento	Número de eventos		Comparação do tempo até o evento	
		Grupo nilotinibe (n = 301). Número (%)	Grupo dasatinibe (n = 296). Número (%)	Risco relativo ^a (IC 95%)	p
Tempo até a progressão	Progressão	5 (1,7)	13 (4,4)	0,27 (0,09-0,82)	0,021*
Sobrevida livre de progressão	Progressão ou óbito	15 (5,0)	27 (9,1)	0,48 (0,25-0,93)	0,030*
Sobrevida global	Óbito	10 (3,3)	17 (5,7)	0,46 (0,20-1,06)	0,067

^a Estimado pelo modelo de risco proporcional de Cox, com ajuste para fatores de confusão. Risco relativo < 1 indica que o tratamento com nilotinibe se associa ao menor risco de progressão ou óbito, ou ambos, do que o dasatinibe.

*Estatisticamente significativo ($p < 0,05$)