

**DOCUMENTO PRINCIPAL**  
**EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS NA PERSPECTIVA**  
**DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

**Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do medicamento bosutinibe (Bosulif®) submetido pela Pfizer Brasil Ltda., ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias para apreciação do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no Sistema Único de Saúde.

São Paulo  
Junho de 2024

## SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	9
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	17
1.1 Introdução .....	17
1.2 Epidemiologia .....	18
1.3 Fisiopatologia.....	19
1.4 Diagnóstico e classificação.....	19
1.5 Tratamento atual da doença .....	21
1.6 Necessidades médicas não atendidas .....	23
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....	26
2.1 Proposta de incorporação .....	26
2.2 Identificação do medicamento .....	26
2.3 Indicação terapêutica .....	26
2.4 Posologia.....	27
2.5 Características farmacológicas .....	27
3 MÉTODO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	28
3.1 Diretrizes e <i>checklist</i> .....	28
3.2 Objetivo .....	28
3.3 Pergunta de pesquisa .....	28
3.4 Critérios de elegibilidade .....	29
3.4.1 População.....	29
3.4.2 Intervenção .....	29
3.4.3 Comparadores.....	29
3.4.4 Desfechos.....	30
3.4.5 Desenhos de estudos .....	31
3.5 Busca por evidências.....	31
3.5.1 Fontes de informação e estratégia de busca.....	31
3.5.2 Seleção dos estudos.....	32
3.5.3 Extração dos dados.....	32
3.6 Avaliação do risco de viés .....	33
3.7 Avaliação da qualidade da evidência.....	34
3.8 Análise de dados .....	35
4 RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	36
4.1 Estudos selecionados.....	36
4.2 Característica do estudo incluído e dos participantes.....	36
4.3 Risco de viés dos estudos incluídos .....	42
4.4 Qualidade metodológica.....	43
4.5 Plausibilidade do dado.....	43
4.6 Síntese descritiva dos resultados por desfechos .....	43
4.6.1 Sobrevida global .....	44

4.6.2	Sobrevida livre de progressão .....	45
4.6.3	Resposta citogenética maior.....	48
4.6.4	Outros desfechos.....	48
4.7	Avaliação da qualidade da evidência.....	49
4.8	Síntese dos resultados .....	49
4.9	Discussão .....	51
5	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	54
6	MÉTODOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	56
6.1	Apresentação e objetivo .....	56
6.2	Método .....	57
6.2.1	População-alvo.....	57
6.2.2	Perspectiva da análise.....	57
6.2.3	Intervenção.....	58
6.2.4	Comparadores.....	58
6.2.5	Desfechos considerados – medidas de custo e efetividade.....	58
6.2.6	Estrutura do modelo econômico.....	59
6.2.7	Horizonte temporal .....	60
6.2.8	Taxa de desconto.....	60
6.2.9	Fonte de dados e parâmetros de efetividade .....	60
6.2.10	Estimativa de recursos e custos diretos .....	71
6.2.11	Análises de sensibilidade.....	76
7	RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	78
7.1.1	Caso-base.....	78
7.1.2	Análise de sensibilidade.....	80
7.1.3	Discussão .....	82
8	MÉTODO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	84
8.1	Apresentação e objetivo .....	84
8.2	Métodos.....	85
8.2.1	Premissas e estimativas dos parâmetros .....	85
8.2.2	População-alvo.....	85
8.2.3	Estimativa do número de pessoas atendidas pelo SUS .....	86
8.2.4	Participação de mercado (market share).....	89
8.2.5	População em uso de cada intervenção.....	90
8.2.6	Perspectiva .....	91
8.2.7	Intervenção.....	91
8.2.8	Comparadores.....	91
8.2.9	Horizonte temporal .....	92
8.2.10	Custos .....	92
8.2.11	Análises de sensibilidade.....	94
9	RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	96
9.1.1	Cenário Base.....	96
9.1.2	Análise de sensibilidade determinística .....	96
9.1.3	Análise de sensibilidade probabilística.....	97
9.1.4	Discussão .....	97

10	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	99
11	REFERÊNCIAS .....	101
	Anexo 1. Estratégias de busca realizada nas bases de dados .....	109
	Anexo 2. Fluxograma de seleção dos estudos .....	110
	Anexo 3. Estudos excluídos .....	111
	Anexo 4. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta AMSTAR-2 .....	119
	Anexo 5. Avaliação do risco de viés dos estudos primários .....	121
	Anexo 6. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE .....	138
	Anexo 7. Curvas paramétricas de sobrevida e sobrevida livre de progressão.....	140
	Anexo 8. Revisão rápida da literatura para obtenção de dados de utilidade.....	151
	Anexo 9. Macrocusteio .....	155
	Anexo 10. Estimativa de casos LMC e do <i>market share</i> de dasatinibe e nilotinibe no SUS.....	160
	Anexo 11. Revisão rápida da literatura para o modelo de impacto orçamentário.....	162

## RESUMO EXECUTIVO

**Contexto:** A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia que acomete a medula óssea e causa a multiplicação de leucócitos anormais devido a uma alteração no DNA. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o Brasil deverá registrar em torno de 11.540 novos casos de leucemia entre 2023 e 2025, sendo que cerca de 15% desses podem corresponder a LMC. Ainda que o imatinibe em primeira linha terapêutica tenha modificado a história natural da LMC, uma fração de pacientes irá apresentar progressão da doença, necessitando de tratamento de segunda linha. Contudo, dada as características dos pacientes, a escolha dos inibidores de tirosina quinase (TKIs) em pacientes com LMC depende das características dos pacientes em termos de presença de comorbidades e utilização concomitante de outros medicamentos. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a LMC Ph+ em pacientes adultos publicados pelo Ministério da Saúde em 2021, preconiza o uso do dasatinibe e nilotinibe (dois medicamentos da classe dos TKIs) para o tratamento da LMC PH+ em segunda linha. Assim, este documento tem o objetivo de apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas do bosutinibe para o tratamento, em segunda linha, de pacientes com LMC com cromossomo Philadelphia positivo (Ph+) com vistas à sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) e, conseqüentemente, a sua inclusão no algoritmo de tratamento preconizado pelo PCDT da doença.

**Intervenção:** Bosutinibe 500mg, um comprimido administrado de forma oral, uma vez ao dia.

**Indicação proposta para incorporação:** Tratamento, em segunda linha, de pacientes com LMC cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) e com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo o imatinibe.

**Preço para incorporação:** R\$ 84,15 por comprimido de 500 mg, sendo que este preço proposto corresponde a um desconto de 79,3% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo na alíquota de ICMS de 18% (PMVG18%).

**Comparadores:** Dasatinibe 100mg por dia e nilotinibe 800mg por dia.

**Pergunta de pesquisa (PICOS):** Qual a eficácia e a segurança do bosutinibe no tratamento, em segunda linha, de pacientes com LMC Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, em comparação ao tratamento com dasatinibe ou nilotinibe?

**Evidências clínicas:** Foram realizadas buscas por revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas) nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library, além da base de registros de ensaios clínicos (Clinicaltrials). A seleção dos estudos, a estratégia de busca e o risco de viés (ferramentas RoB e ROBINS-I), qualidade metodológica (AMSTAR-2) e plausibilidade do dado (JBI) foram realizados por dois avaliadores independentes, com posterior consenso. A qualidade da evidência foi analisada por meio da ferramenta GRADE. Assim, foi incluída uma revisão sistemática (RS) com *Matching Adjusted Indirect Comparisons* (MAIC), com três estudos primários (776 pacientes). Para a sobrevida livre de progressão (SLP), os achados demonstraram que há probabilidade significativamente menor de apresentar um evento de morte ou progressão nas comparações de bosutinibe vs. dasatinibe (HR: 0,63, IC95%: 0,44-0,90) e bosutinibe vs. nilotinibe (HR: 0,54, IC95%: 0,38-0,76), inclusive com significância clínica. Por outro lado, os desfechos de sobrevida global (SG) (bosutinibe vs. dasatinibe: HR: 0,82 [IC95%: 0,54-1,26]; bosutinibe vs. nilotinibe: HR: 0,72 [IC95%: 0,46-1,13]) e resposta citogenética maior (RCM) (bosutinibe vs. dasatinibe: HR: 0,78 [IC95%: 0,53-1,16]; bosutinibe vs. nilotinibe: HR: 0,98 [IC95%: 0,71-1,35]) não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Apesar da qualidade da evidência ter sido considerada muito baixa para os desfechos analisados por meio da evidência proveniente da RS com MAIC incluída neste documento (SLP, SG e RCM), é importante ponderar que as três tecnologias em avaliação (isto é, bosutinibe e seus comparadores, nilotinibe e dasatinibe) não possuem estudos randomizados comparando-os com tratamentos ativos. A despeito disto, dois dos comparadores já foram incorporados no SUS, com evidências de qualidade semelhante ao bosutinibe. Tendo em vista a ausência de estudos randomizados, metodologias como meta-análises em pares ou por comparações indiretas não podem ser aplicadas, restando a opção de utilizar a metodologia de RS com MAIC. Ainda que ela apresente limitações, é uma das principais opções nesse tipo de cenário, sendo usada com frequência crescente nas avaliações de tecnologias em saúde do *National Institute for Health and Care Excellence* nos últimos anos.

**Avaliação econômica:** Foi construída uma análise de custo-utilidade (ACU) com modelo de sobrevida particionada, na perspectiva do SUS, no horizonte temporal de 20 anos, em ciclos mensais, sendo que os pacientes da coorte hipotética podem transitar entre três estados mutuamente excludentes: SLP, progressão e morte. A transição entre estes três estados ocorre a partir das curvas de SG e SLP obtidas da RS com MAIC. Para essas curvas, foi realizado ajuste paramétrico gerando estimativas das curvas além dos primeiros 100 meses de seguimento disponíveis no estudo. Foi utilizada curva de tempo em tratamento em segunda linha a partir de dados de mundo real. Os valores de utilidades associados aos estados livres de progressão e

progressão foram obtidos por meio de revisão rápida na literatura, que identificou estudo internacional com levantamento de dados de utilidade para diferentes estados de saúde em LMC, com valores derivados do EuroQol (EQ-5D-3L). Os custos inseridos foram custos diretos relacionados ao tratamento, tais como medicamentos, acompanhamento e manejo de eventos adversos (EAs); bem como os custos relacionados aos eventos ocorridos (progressão e morte). Foram utilizados os preços do Banco de Preços em Saúde (BPS) para o cálculo do custo de tratamento da LMC com os comparadores e o preço proposto para o cálculo com o bosutinibe, além dos valores dos procedimentos definidos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para os cálculos dos custos de acompanhamento e custo de tratamento na progressão da doença. No caso dos EAs, foram considerados aqueles de graus 3 e 4 ( $\geq 3\%$ ) encontradas em cada um dos ensaios clínicos pivotais dos medicamentos. Os desfechos de efetividade avaliados foram anos de vida ganhos (AVG) e os mesmos ajustados para qualidade (*quality-adjusted life years* - QALY). Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas (DSA) e de probabilísticas (PSA) para avaliar a robustez dos resultados do caso-base. O tratamento em segunda linha dos pacientes com LMC Ph+ com bosutinibe resultou em um ganho de 0,52 QALY (7,30 vs. 6,78) e 0,30 AVG (9,29 vs. 8,99) na comparação com dasatinibe. Na comparação com nilotinibe, a efetividade incremental com bosutinibe foi de 1,01 QALY (7,35 vs. 6,35) e 0,73 AVG (9,33 vs. 8,60). No caso da comparação com nilotinibe, o benefício clínico observado foi acompanhado por menores custos (R\$ -17.763,55) com o uso de bosutinibe, tornando a comparação dominante. Na análise do bosutinibe vs. dasatinibe, o benefício clínico foi acompanhado de custos incrementais totais de R\$ 9.518,50, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental estimada de R\$ R\$ 18.186,86 por QALY ganho e de R\$ 31.637,19 para cada AVG. As análises de sensibilidade (DSA e PSA) mostraram a robustez dos resultados, com variações discretas dos resultados em relação ao caso-base, todos abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 40 mil por QALY.

**Impacto orçamentário:** Foi construída uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do bosutinibe para o tratamento, em segunda linha, de pacientes com LMC Ph+, sob a perspectiva do SUS, e horizonte temporal de cinco anos. A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico, empregando-se: 1) dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para estimativa da população adulta no país, estratificado por gênero; 2) incidência de novos casos de leucemia no país estimado pelo INCA em janeiro de 2023; e 3) revisão rápida da literatura para obtenção dos demais parâmetros epidemiológicos, tais como proporção de LMC dentro das leucemias, e proporção de pacientes com LMC que necessitam de tratamento de segunda linha. Os componentes dos custos são oriundos da análise de custo-

utilidade (ACU), sendo considerados os custos totais dos anos 1 ao 5 da ACU (ou seja, não apenas os custos dos medicamentos, mas também demais custos incorridos pelos pacientes). Para o cenário base, foram desenvolvidas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA), empregando-se os intervalos de confiança 95% (IC95%) ou variação de +/- 20% para variação dos parâmetros. No cenário base, o impacto orçamentário incremental da incorporação do bosutinibe foi de R\$ 2,28 milhões no acumulado em 5 anos. Na DSA, os parâmetros de maior impacto foram os custos de acompanhamento pós-progressão, o percentual de pacientes com LMC que chegam à segunda linha do tratamento, e a incidência de novos casos; porém, o impacto foi pequeno, com um valor máximo de impacto orçamentário de R\$ 2,8 milhões. Na PSA, o impacto orçamentário médio a partir de 1.000 iterações de Monte Carlo foi de R\$ 2,3 milhões em cinco anos, o valor máximo foi de R\$ 6,8 milhões.

**Considerações finais:** Ainda que o imatinibe tenha revolucionado o tratamento de pacientes com LMC, com efeito duradouro ao longo do tempo, uma fração dos pacientes irá apresentar progressão da doença, necessitando de tratamento de segunda linha. Atualmente, nilotinibe e dasatinibe estão incorporados no SUS para os pacientes que progridem para uma segunda linha de tratamento. A incorporação do bosutinibe vai permitir a ampliação das possibilidades de tratamento da LMC Ph+, especialmente, porque tais pacientes apresentam uma mediana de idade acima de 50 anos e, geralmente, possuem comorbidade crônicas, como doenças cardiovasculares, pulmonares e/ou metabólicas em que a escolha adequada ao TKI é fundamental para o controle da doença, ou seja, manutenção dos pacientes na fase crônica, sem a progressão para as fases acelerada ou blástica. Para contribuir com essa incorporação, a empresa apresentou um preço para a incorporação com desconto de aproximadamente 79% em relação ao PMVG18%, tornando as evidências econômicas (ACU e AIO) muito favoráveis na perspectiva do SUS.



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AMSTAR-2	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ACU	Análise de custo-utilidade
AIC	Critério de informação de Akaike
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
BIC	Critério de informação Bayesiano
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
EA	Evento Adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EQ-5D	<i>EuroQol</i> de 5 dimensões
FA	Fase acelerada
FACT-Leu	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia</i>
FB	Fase blástica
FC	Fase crônica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LMC	Leucemia mieloide crônica
LY	Life years
MAIC	Comparações indiretas ajustadas por correspondência (do inglês, <i>matching-adjusted treatment indirect comparison</i> )
NR	Não relatado
OR	<i>Odds ratio</i>
Ph+	Cromossomo Philadelphia positivo
PICOS	P: população; I: intervenção; C: comparador; O: <i>outcomes</i> (desfechos); S: <i>study</i> (desenho de estudo)
PTC	Parecer Técnico-Científico
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RCM	Resposta citogenética maior
RMM	Resposta molecular maior
RoB 2.0	<i>Risk of Bias</i> da Cochrane, versão 2.0
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>
RR	Risco relativo
RS	Revisão sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
TKI	Inibidor de tirosina quinase
TMO	Transplante de medula óssea
TTD	Tempo até descontinuação do tratamento

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Caracterização das fases da leucemia mieloide crônica, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto do Ministério da Saúde, 2021 (21). .....	20
Quadro 2.	Informações técnicas do Bosulif® (bosutinibe) de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ....	26
Quadro 3.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]). ....	28
Quadro 4.	Características da revisão sistemática com Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) incluído no parecer técnico científico. ....	40
Quadro 5.	Resumo dos resultados de eficácia extraídos dos estudos para as tecnologias avaliadas incluídas na Matching-adjusted indirect comparison (MAIC). ....	41
Quadro 6.	Resumo da qualidade da evidência pela abordagem GRADE considerando a revisão sistemática com MAIC. ....	49
Quadro 7.	Resultados dos desfechos avaliados pelo estudo de Cortes et al., (2019) (61) considerando a comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe.....	50
Quadro 8.	Resultados dos desfechos avaliados pelo estudo de Cortes et al., (2019) (61) considerando a comparação entre bosutinibe vs. nilotinibe. ....	50
Quadro 9.	Características da avaliação de custo-utilidade do bosutinibe para o tratamento, em segunda linha, da leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo. ....	56
Quadro 10.	Comparação das curvas paramétricas pelo critério Akaike para sobrevida livre de progressão. ....	61
Quadro 11.	Parâmetros das distribuições escolhidas (log-normal) para as curvas de sobrevida livre de progressão. ....	61
Quadro 12.	Comparação das curvas paramétricas pelo critério Akaike para SG. ....	63
Quadro 13.	Parâmetros das distribuições escolhidas (log-normal) para as curvas de sobrevida global. ....	64
Quadro 14.	Valores de utilidades obtidos por meio de revisão rápida da literatura. ....	66
Quadro 15.	Valores de utilidades usados no modelo.....	66
Quadro 16.	Taxas de incidência de eventos adversos incluídos no modelo. ....	68
Quadro 17.	Ajuste das curvas de tempo até a descontinuação do tratamento.....	70
Quadro 18.	Proposta de preço para incorporação do bosutinibe no SUS.....	72
Quadro 19.	Preços unitários do dasatinibe e nilotinibe empregados no modelo de custo-utilidade.....	73
Quadro 20.	Posologia e custo do tratamento da LMC com os medicamentos utilizados no modelo.....	73

Quadro 21. Custos e acompanhamento no estado livre de progressão (pré-progressão), por ciclo mensal. ....	74
Quadro 22. Custos e acompanhamento no estado pós-progressão, por ciclo mensal, considerados no modelo. ....	75
Quadro 23. Custo total do manejo dos eventos adversos considerados no modelo. ....	76
Quadro 24. Parâmetros das análises de sensibilidade determinística e probabilística. ....	77
Quadro 25. Resultados da análise de custo-utilidade no caso base do uso de bosutinibe em comparação com dasatinibe. ....	79
Quadro 26. Resultados da análise de custo-utilidade no caso base do uso de bosutinibe em comparação com nilotinibe. ....	79
Quadro 27. Características do modelo de impacto orçamentário do bosutinibe para o tratamento, em segunda linha, de leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo. ....	84
Quadro 28. Estimativa de homens e mulheres no Brasil, até o final do período da análise de impacto orçamentário. ....	87
Quadro 29. Estimativa de homens e mulheres diagnosticados com leucemia e com atendimento no SUS. ....	87
Quadro 30. Percentual de LMC no total de casos de leucemia nos estudos incluídos. ....	88
Quadro 31. Estimativa de percentual de LMC que progride para a segunda linha de tratamento. ....	89
Quadro 32. Participação do mercado das intervenções no tratamento da LMC Ph+ com progressão ao tratamento de segunda linha, no cenário base sem bosutinibe. ...	90
Quadro 33. Participação do mercado das intervenções no tratamento da LMC Ph+ com progressão ao tratamento de segunda linha, no cenário base com bosutinibe. ...	90
Quadro 34. Número de novos pacientes com LMC Ph+ a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário-base sem bosutinibe. ....	91
Quadro 35. Número de novos pacientes com LMC Ph+ a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário-base com bosutinibe. ....	91
Quadro 36. Custos do tratamento nos anos 1 a 5 da LMC Ph+, considerando-se os valores calculados no cenário de comparação de bosutinibe e dasatinibe. ....	93
Quadro 37. Custos do tratamento nos anos 1 a 5 da LMC Ph+, considerando-se os valores calculados no cenário de comparação de bosutinibe e nilotinibe. ....	93
Quadro 38. Custos do tratamento nos anos 1 a 5 da LMC Ph+, considerando a média ponderada do market share de dasatinibe e nilotinibe para os cálculos do custo de bosutinibe, na avaliação de custo-utilidade. ....	93
Quadro 39. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística no modelo de impacto orçamentário. ....	94

Quadro 40. Parâmetros variados em relação ao cenário base nas análises de sensibilidade probabilística no modelo de impacto orçamentário. Cenário base. ....	95
Quadro 41. Resultados da análise do impacto orçamentário da incorporação do bosutinibe para tratamento, em segunda linha, da LMC Ph+ na perspectiva do Sistema Único de Saúde, em cinco anos. ....	96
Quadro 42. Estratégias de busca realizadas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Elsevier, Cochrane Library e na base de registros de ensaios clínicos Clinicaltrials.gov, utilizando termos combinados da população, intervenção e comparadores.....	109
Quadro 43. Estudos excluídos após análise do texto completo e motivos de exclusão. ....	111
Quadro 44. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática por meio da ferramenta AMSTAR-2.....	119
Quadro 45. Avaliação do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos primários.....	122
Quadro 46. Avaliação do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos secundários.....	125
Quadro 47. Avaliação do risco de viés dos estudos pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos primários.....	128
Quadro 48. Avaliação do risco de viés dos estudos pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos secundários.....	132
Quadro 49. Análise da plausibilidade do uso da evidência para a tomada de decisão pela ferramenta JBI para série de casos, considerando os desfechos primários.....	136
Quadro 50. Análise da plausibilidade do uso da evidência para a tomada de decisão pela ferramenta JBI para série de casos, considerando os desfechos secundários.....	137
Quadro 51. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE. para a comparação bosutinibe vs. dasatinibe. ....	138
Quadro 52. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação bosutinibe vs. nilotinibe.....	139
Quadro 53. Parâmetros utilizados para as curvas de sobrevida. ....	140
Quadro 54. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para busca de estudos de utilidade.....	151
Quadro 55. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS de dados de utility em pacientes com LMC.....	152
Quadro 56. Estudos excluídos após revisão do texto completo.....	153
Quadro 57. Recursos e custos relacionados ao acompanhamento pré-progressão.....	155
Quadro 58. Recursos e custos relacionados ao acompanhamento pós-progressão.....	156
Quadro 59. Recursos e custos relacionados a eventos adversos: trombocitopenia.....	157

Quadro 60. Recursos e custos relacionados a eventos adversos: transfusão de concentrado de plaquetas. ....	158
Quadro 61. Recursos e custos relacionados a eventos adversos: derrame pleural. ....	159
Quadro 62. Total de compras de dasatinibe e nilotinibe (abril/2014 a março/2024), estimados em mg/ano e convertidas a total de pacientes cobertos/ano. ....	160
Quadro 63. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) do percentual de LMC dentro das leucemias. ....	162
Quadro 64. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da prevalência de LMC entre as leucemias.....	162
Quadro 65. Estudos excluídos após revisão do texto completo na revisão rápida de prevalência de LMC. ....	164
Quadro 66. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) do tratamento da LMC em segunda linha. ....	165
Quadro 67. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da proporção de pacientes com LMC em 2ª linha.....	165
Quadro 68. Estudos excluídos após revisão do texto completo na revisão rápida de tratamento em segunda linha de LMC.....	167

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema de tratamento recomendado para pacientes com leucemia mieloide crônica em fase avançada. Legenda: LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crônica. Adaptado do National Comprehensive Cancer Network (2023) (30). .....	22
Figura 2.	Esquema terapêutico recomendado pela European Society for Medical Oncology. Adaptado do European Society for Medical Oncology (32). Legenda: TKIs: inibidores de tirosina-quinase. ....	23
Figura 3.	Gráfico das curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global para a comparação bosutinibe vs. dasatinibe após a realização de MAIC. Fonte: Estudo publicado por Cortes et al., (2019) (61). ....	44
Figura 4.	Gráfico das curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global para a comparação bosutinibe vs. nilotinibe após a realização de MAIC. Fonte: Estudo publicado por Cortes et al., (2019) (61). ....	45
Figura 5.	Gráfico das curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão para a comparação bosutinibe versus dasatinibe após a realização de MAIC. Fonte: Estudo publicado por Cortes et al., (2019) (61). ....	46
Figura 6.	Gráfico de sobrevivência média restrita (do inglês, restrict mean survival time–RMST), considerando as intervenções bosutinibe e dasatinibe. Fonte: Estudo de Cortes et al., (2019) (61). ....	47
Figura 7.	Gráfico das curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão para a comparação bosutinibe versus nilotinibe após a realização de MAIC. Fonte: Estudo publicado por Cortes et al., (2019) (61). ....	48
Figura 8.	Diagrama do modelo de sobrevida particionada. ....	59
Figura 9.	Curvas paramétricas log-normal de sobrevida livre de progressão na comparação entre bosutinibe vs. nilotinibe. ....	62
Figura 10.	Curvas paramétricas log-normal de sobrevida livre de progressão na comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe. ....	62
Figura 11.	Curvas paramétricas log-normal de sobrevida global na comparação entre bosutinibe vs. Nilotinibe. ....	64
Figura 12.	Curvas paramétricas log-normal de sobrevida global na comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe. ....	65
Figura 13.	Tempo em tratamento para pacientes com LMC em segunda linha adaptado de Breccia et al. (2022) (91). ....	68
Figura 14.	Comparação da curva paramétrica com melhor ajuste com a curva de Kaplan-Meier para tempo até descontinuação do tratamento extraída do estudo de Breccia et al., (2022) (91). ....	70
Figura 15.	Análise de sensibilidade determinística para o desfecho QALY – bosutinibe vs. dasatinibe. ....	80

Figura 16.	Análise de sensibilidade determinística para o desfecho QALY – bosutinibe vs. nilotinibe.....	80
Figura 17.	Análise de sensibilidade probabilística com 1.000 iterações – bosutinibe vs. dasatinibe. ....	81
Figura 18.	Análise de sensibilidade probabilística com 1.000 iterações – bosutinibe vs. nilotinibe.....	82
Figura 19.	Meta-análise do percentual de LMC no total de casos de leucemia, a partir dos estudos incluídos na revisão rápida da literatura (19, 106, 107). ....	89
Figura 20.	Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário. ....	97
Figura 21.	Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas de impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000). ....	97
Figura 22.	Fluxograma de seleção dos estudos.....	110
Figura 23.	Avaliação do risco de viés por meio da ferramenta RoB 2, considerando os desfechos SG e SLP, resposta molecular maior (RMM), resposta citogenética maior (RCM), resposta citogenética completa (RCC) e eventos adversos não graves e graves (EA) do ensaio clínico randomizado de Shah et al., (2008) que avaliou a intervenção do dasatinibe comparando diferentes doses.....	121
Figura 24.	Avaliação do risco de viés por meio do ROBINS-I considerando os desfechos SG, SLP, resposta molecular maior (RMM), resposta citogenética maior (RCM), resposta citogenética completa (RCC) e eventos adversos não graves e graves (EA) dos ensaios clínicos de braço único de Gambacorti-Passerini et al., (2014) (bosutinibe) e Kantarjian et al., (2011) (nilotinibe).....	121
Figura 25.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Weibull – Bosutinibe vs. Nilotinibe. ....	141
Figura 26.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Weibull – Bosutinibe vs. Dasatinibe.....	142
Figura 27.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Exponencial – Bosutinibe vs. Nilotinibe.....	143
Figura 28.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Exponencial – Bosutinibe vs. Dasatinibe.....	144
Figura 29.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Log-normal – Bosutinibe vs. Nilotinibe.....	145
Figura 30.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Log-normal – Bosutinibe vs. Dasatinibe.....	146
Figura 31.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Log-logística – Bosutinibe vs. Nilotinibe.....	147
Figura 32.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Log-logística – Bosutinibe vs. Dasatinibe.....	148

Figura 33.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Gompertz – Bosutinibe vs. Nilotinibe.....	149
Figura 34.	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Gompertz – Bosutinibe vs. Dasatinibe.....	150
Figura 35.	Fluxograma de seleção dos estudos de utility.....	153
Figura 36.	Fluxograma de seleção dos estudos de prevalência de LMC. ....	163
Figura 37.	Fluxograma de seleção de estudos para a revisão de progressão para segunda linha na LMC.....	166



# 1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

## 1.1 Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) é um distúrbio clonal maligno da célula-tronco hematopoiética, que resulta em acentuada hiperplasia mieloide da medula óssea (1, 2). A desregulação da hematopoiese surge devido a fusão do gene *breakpoint cluster region protein-Abelson murine leucemia 1* (BCR-ABL1), que causa uma expansão anormal de células mieloides na medula óssea e no sangue periférico. Existem mais de 12 tipos de leucemias, diferindo-se pelo tipo de célula sanguínea que se torna cancerosa e pela velocidade da evolução (doença aguda ou crônica). Cumpre ressaltar que existem, ainda, outros três tipos de leucemias: leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda e leucemia linfocítica crônica; porém, não são objeto desse pedido de incorporação (2, 3).

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa que representa cerca de 15% de todos os novos casos de leucemia no mundo (4, 5). Essa neoplasia é caracterizada pela presença de dois fatores: proliferação excessiva de granulócitos maduros e em amadurecimento e cromossomo Philadelphia positivo (Ph+), resultando na formação do oncogene quimérico BCR-ABL1. Vale salientar que a LMC é definida pela presença do Ph+ em um paciente com neoplasia mieloproliferativa, ou seja, o Ph+ está presente em mais de 95% dos casos de LMC (6, 7). A doença se desenvolve em duas ou três fases, uma fase crônica (FC), seguida de uma fase acelerada (FA) e uma fase blástica (FB) (2, 3).

A LMC acomete, majoritariamente, pacientes adultos, principalmente idosos, com uma idade média ao diagnóstico  $\geq 65$  anos (8). A LMC é mais comum em homens (taxa ajustada à idade de 2,5 novos casos por 100.000 pessoas em homens vs. 1,5 novos casos por 100.000 pessoas em mulheres (8, 9). Vale salientar que os principais fatores de risco para LMC são: 1) exposição à radiação; 2) idade avançada; 3) gênero, pois a LMC é uma doença mais comum em homens do que em mulheres, sendo que ainda não há dados conclusivos sobre tais achados (9).

Os pacientes que apresentam as formas mais avançadas da LMC, frequentemente, relatam sintomas relacionados à insuficiência da medula óssea e da esplenomegalia, como fraqueza, fadiga, febre, sudorese noturna, perda de peso, saciedade precoce e dores abdominal e óssea. Esses sintomas impactam significativamente na qualidade de vida dos pacientes (5).

Uma vez que a LMC se apresenta principalmente na população idosa, a presença de comorbidades é mais comum, havendo, portanto, um impacto a longo prazo na sobrevivência dos pacientes (10). Dado esse perfil de paciente, idoso e com comorbidades, a escolha do tratamento adequado deve ser realizada de forma cautelosa, visto que as opções terapêuticas atualmente

disponíveis podem aumentar o risco de desenvolvimento de eventos adversos (EAs), comprometendo a qualidade de vida dos pacientes (10-15).

## 1.2 Epidemiologia

De acordo com dados mundiais do GLOBOCAN, em 2020, a taxa de incidência ajustada pela idade para todas as leucemias foi de 5,4 novos casos por 100 mil habitantes, representando 474.519 novos casos e uma prevalência de 1.340.506 ou 17,2 por 100 mil habitante. A taxa de mortalidade de leucemia ajustada pela idade foi de 3,3 óbitos por 100 mil habitantes, correspondendo a 311.594 mortes no mesmo ano (16, 17). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que o número de novos casos de leucemia será de 6.250 em homens e 5.290 novos casos em mulheres em cada ano do triênio 2023-2025, correspondendo a riscos estimados de 5,90 novos casos a cada 100 mil homens e 4,78 a cada 100 mil mulheres (18).

Especificamente para LMC, os dados do GLOBOCAN, em 2020, apontaram para uma taxa de incidência 5,7 novos casos por 100 mil habitantes ou 49.652 casos, 4,2 óbitos a cada 100.000 habitantes ou 36.079 e uma prevalência de 140.134 em 5 anos ou 16,2 a cada 100.000 habitantes (16). Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que, em 2023, haverá 8.930 novos casos de LMC e 1.310 mortes por LMC. A LMC representará cerca de 15% de todos os novos casos de leucemia nos EUA em 2023 (19). Além disso, os novos casos estão concentrados entre 65 e 74 anos (idade média de 65 anos), mas pessoas de todas as idades podem ser afetadas. Como relatado nos dados do GLOBOCAN, a LMC é mais comum em homens (taxa ajustada à idade de novos casos por 100.000 pessoas [todas as raças] 2,5 homens: 1,5 mulheres) (18).

Dados do Atlas de Mortalidade do INCA indicam que a taxa de mortalidade padronizada pela idade e pela população brasileira de 2010 para LMC no ano de 2021 foi de 1,32 óbito a cada 100.000 habitantes, sendo de 1,52 óbitos a cada 100.000 habitantes para homens e 1,17 para mulheres. Os três estratos populacionais brasileiros apresentaram taxas mais elevadas em comparação à população mundial, com taxas de 1,24, 1,40 e 1,11 respectivamente (20).

Por dedução de dados históricos anuais do Sistema Único de Saúde (SUS), estima-se que a LMC corresponda a 10% dos casos de leucemias. De acordo com o Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS, em 2019, foram registrados 127.134 procedimentos de quimioterapia de LMC em pacientes adultos, indicando uma prevalência de cerca de 15.892 casos de LMC no Brasil (21). Adicionalmente, um estudo conduzido no estado de Pernambuco, revelou uma taxa de

incidência de LMC de 3,4 casos a cada 100 mil habitantes no estado entre os anos de 2004 e 2015 (22).

### **1.3 Fisiopatologia**

A LMC é caracterizada pela presença de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, resultando em um cromossomo anormal 22 ou Ph, sendo presente em, aproximadamente, 95% dos casos de LMC (1, 2). O gene BCR no cromossomo 22 é fundido ao gene ABL originário da porção distal do cromossomo 9, resultando em um oncogene de fusão BCR-ABL. O BCR-ABL é uma tirosina quinase constitutivamente ativa que fosforila e altera a atividade das proteínas de transdução de sinal a jusante. Essa proteína de fusão transforma células-tronco hematopoiéticas normais em células malignas. O produto geralmente é uma proteína P210 BCR-ABL, sendo a isoforma mais comumente encontrada (23, 24).

Essa via de sinalização molecular leva a alterações características da LMC, tais como aumento da proliferação celular, sobrevivência de células tumorigênicas, inibição da morte programada ou apoptose celular, ativação de fatores de transcrição e aumento da instabilidade genômica, responsáveis pela progressão da doença (2, 3).

### **1.4 Diagnóstico e classificação**

A maioria dos pacientes com LMC são assintomáticos e o diagnóstico geralmente segue a detecção incidental no hemograma completo ou no exame físico de rotina, sendo que a maioria dos pacientes são diagnosticados na FC (90-95%). Sinais e sintomas comuns de LMC na FC, quando presente, resultam de anemia e esplenomegalia. Isso inclui fadiga, perda de peso e mal-estar (2). Além disso, outras manifestações raras podem acontecer, tais como: sangramento (associado a uma baixa contagem de plaquetas e/ou disfunção plaquetária), trombose (associada a trombocitose e/ou acentuada leucocitose), artrite gotosa (de níveis elevados de ácido úrico), priapismo (geralmente com leucocitose marcada ou trombocitose), hemorragias da retina e ulceração e sangramento gastrointestinal superior (de níveis elevados de histamina devido à basofilia). De forma adicional, podem ocorrer manifestações leucostáticas (p.e., dispneia, sonolência, perda de coordenação, confusão, dentre outras), que são ocasionadas pelas células leucêmicas em vasos pulmonares ou cerebrais (2, 25).

Do ponto de vista do diagnóstico no SUS, o Ministério da Saúde dispõe do Protocolo Clínico e Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (PCDT) da LMC do adulto, publicado em 2021, que

definem que a LMC pode ser dividida em três fases: FC, FA e FB. A caracterização das fases, de acordo com o citado PCDT, está representada no Quadro 1 (21).

**Quadro 1.** Caracterização das fases da leucemia mieloide crônica, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto do Ministério da Saúde, 2021 (21).

Fases da leucemia mieloide	Caracterização de cada fase
<b>Fase crônica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucocitose (<math>12</math> a <math>1.000 \times 10^9/L</math>, com mediana de <math>100 \times 10^9/L</math>);</li> <li>• Ausência de displasia significativa da medula óssea;</li> <li>• Blastos geralmente abaixo de 2% da leucometria global;</li> <li>• Basofilia absoluta (eosinofilia é comum);</li> <li>• Monocitose absoluta pode estar presente, porém com os monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com <i>BCR-ABL1</i> p190, em que a LMC pode ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica;</li> <li>• A plaquetometria varia entre normal e valores acima de <math>1.000 \times 10^9/L</math>;</li> <li>• Celularidade aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico, com os blastos, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea; se estão em 10% ou mais é um indicativo de progressão da doença;</li> <li>• Cerca de 40% a 50% dos pacientes apresentam hiperplasia megacariocítica moderada a intensa;</li> <li>• A biópsia inicial da medula óssea mostra fibrose reticulínica moderada a marcada em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com um número aumentado de megacariócitos, aumento do volume do baço e um pior prognóstico.</li> </ul>
<b>Fase acelerada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento persistente da leucometria (<math>&gt;10 \times 10^9/L</math>) ou de esplenomegalia não responsiva à terapia;</li> <li>• Trombocitose (<math>&gt; 1.000 \times 10^9/L</math>) não responsiva à terapia;</li> <li>• Trombocitopenia persistente (<math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>) e não devida à terapia;</li> <li>• Evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica;</li> <li>• Cerca de 20% ou mais de basófilos no sangue periférico;</li> <li>• Cerca de 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;</li> <li>• Anormalidades cromossômicas adicionais nas células Ph+ (duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia 19), cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2, ao diagnóstico;</li> <li>• Qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia.</li> </ul>
<b>Fase blástica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantidade de blastos igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou, na medula óssea, se encontrar <math>\geq 20\%</math> de blastos entre as células nucleadas da medula óssea;</li> <li>• Proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral (cloroma).</li> </ul>

**Legenda:** *BCR-ABL1*: Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia 1; LMC: leucemia mieloide crônica; Ph+: cromossomo Philadelphia positivo.

Após o estabelecimento do diagnóstico e da classificação da fase da LMC, fatores como a contagem de células sanguíneas, a idade do paciente e o tamanho do baço podem ter influência

na resposta ao tratamento com os inibidores de tirosina quinase. Esses indicativos de prognóstico, usados para calcular a classificação de risco relativo de um paciente, devem ser avaliados antes do início de qualquer tratamento medicamentoso (1, 2).

Três sistemas de prognóstico têm sido utilizados para calcular o risco de progressão da doença e para estimar a sobrevida de um paciente com LMC, sendo eles: os escores de Sokal (26), Hasford (27) e o EUTOS (28). O escore de Sokal (26) foi introduzido em 1984 para classificar os pacientes em tratamento com hidroxiureia em grupos de risco, no qual o volume do baço e a porcentagem de blastos foram associados a uma pior sobrevida. Já o escore de Hasford (27), introduzido em 1998, foi proposto para classificar pacientes tratados com interferona. Ambos os escores permitem a classificação dos pacientes em três grupos de risco: baixo, intermediário e alto. Por fim, o escore EUTOS foi introduzido em 2011, com a proposta de classificar pacientes tratados com imatinibe, sendo o único que permite a estratificação dos pacientes em dois grupos de risco: baixo e alto (28).

## **1.5 Tratamento atual da doença**

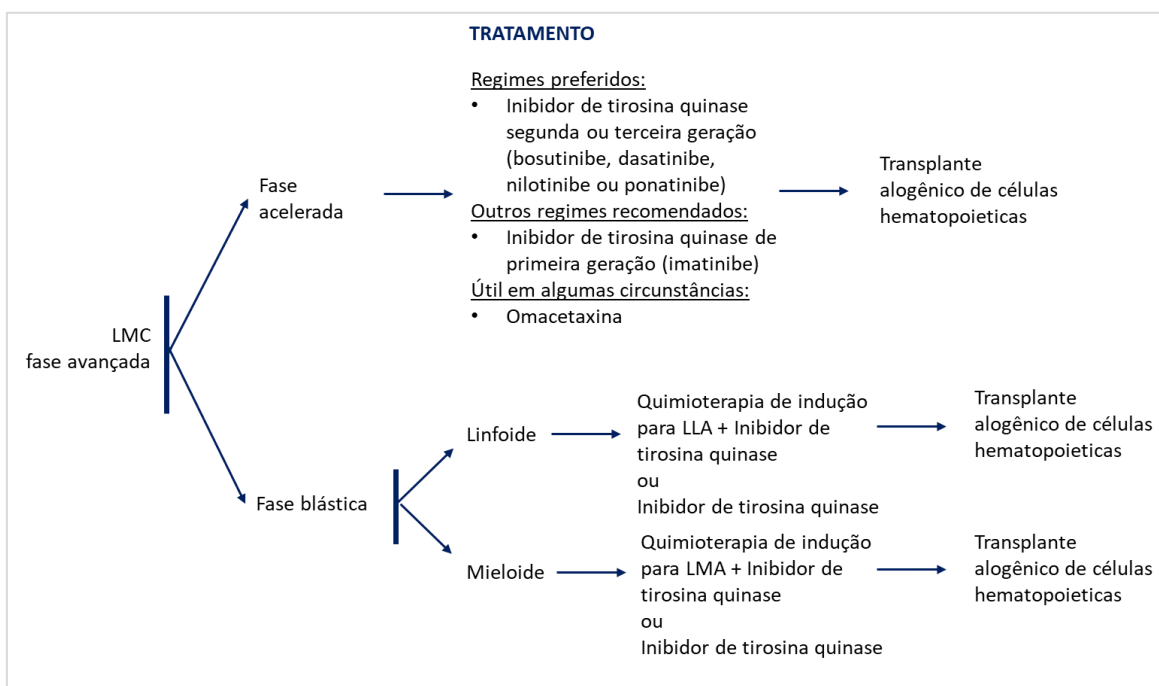
Atualmente, os principais objetivos a serem alcançados no tratamento de pacientes com LMC em fase crônica é a prevenção da progressão da doença para FA ou FB, por meio da melhora das respostas citogenética e molecular, uma vez que fases mais avançadas estão associadas a um pior prognóstico (29).

De acordo com o PCDT da LMC publicado em 2021 pelo Ministério da Saúde (21), a escolha do tratamento medicamentoso dos pacientes com LMC deve ser realizada a partir dos seguintes fatores: observação da fase da doença; critérios objetivos de segurança, eficácia e efetividade dos medicamentos; o objetivo do tratamento e as terapias previamente administradas. Importante salientar que tal PCDT não considera, explicitamente, a presença de comorbidades dos pacientes para a definição da utilização dos diferentes inibidores de tirosina-quinase (TKIs) incluídos e recomendados em tal documento oficial do Ministério da Saúde (21).

De acordo com o PCDT, para pacientes com LMC em FC e para as FA ou FB, o mesilato de imatinibe, um medicamento da classe dos TKIs, é recomendado como primeira linha de tratamento. No tratamento de segunda linha de pacientes com LMC em FC, FB ou FA, recomenda-se a administração dos TKIs de segunda geração como dasatinibe e nilotinibe, a depender da presença de algumas mutações, como Y253H, E255K/V ou F359V/C/1 (dasatinibe) e F317L/V/I/C, T315A ou V299L (nilotinibe). Em casos de ausência das mutações citadas, recomenda-se a administração de dasatinibe (21).

As recomendações do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, publicadas em 2023, definem que o tratamento deve ser baseado na classificação das fases da LMC (isto é, FC, FA e FB) (30). Para FC de risco intermediário ou alto risco, o NCCN recomenda os TKIs de segunda geração (bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe).

O *guideline* do NCCN recomenda que a realização da seleção dos tratamentos de segunda linha para FA ou FB seja feita por meio do perfil de mutação do gene BCR-ABL1 e pelo tratamento prévio administrado no paciente. Para a FA, os regimes preferidos pelo *guideline* são os TKIs de segunda geração que compreendem bosutinibe, dasatinibe, nilotinibe e ponatinibe (este não incorporado no SUS). Já em pacientes em FB, recomenda-se a administração de quimioterapias de indução para leucemia mieloide ou linfocítica aguda para os subtipos mieloide e linfoide, respectivamente (Figura 1) (30).

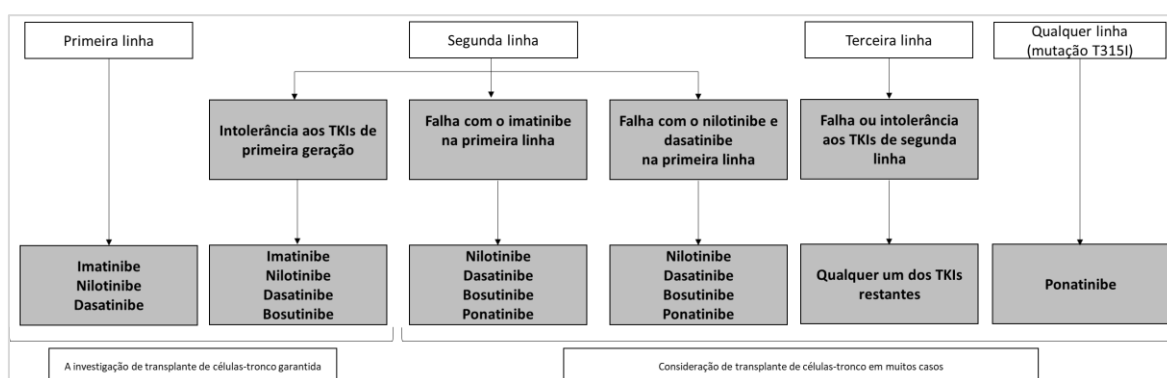


**Figura 1.** Esquema de tratamento recomendado para pacientes com leucemia mieloide crônica em fase avançada. Legenda: LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crônica. Adaptado do National Comprehensive Cancer Network (2023) (30).

As recomendações da *European LeukemiaNet (ELN)*, publicadas em 2020, são baseadas no estágio da LMC no momento do diagnóstico. Os TKIs (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e radatinibe [sem registro no Brasil]) são recomendados como tratamento de primeira linha para LMC, ou alfainterferona peguilada associado a um TKIs. No caso de resistência ou intolerância à terapia anterior, a ELN recomenda verificar a presença de mutações BCR-ABL1 e

alterar o tratamento em curso (troca ou mudança de dose), podendo-se utilizar todos os medicamentos para tratamento de primeira linha previamente mencionados (31).

As recomendações da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), publicadas em 2017, estabelecem que a seleção do TKIs de primeira linha para tratamento da LMC deve ser feita com base em alguns critérios, como o objetivo do tratamento, idade do paciente, presença de comorbidades e o perfil de toxicidade dos medicamentos TKIs (32). As três opções recomendadas de TKIs são imatinibe, dasatinibe e nilotinibe como padrão de primeira linha de tratamento da LMC. Uma estratégia adicional de tratamento de primeira linha é utilizar altas doses de imatinibe ou um TKIs em combinação com alfainterferona peguilada. O bosutinibe está indicado em linhas subsequentes, em caso de resistência ou intolerância ao tratamento de primeira linha. Vale salientar que a ESMO recomenda que, em caso de resistência ou intolerância, o TKI seja trocado (32). Adicionalmente, o ponatinibe (não incorporado no SUS) é indicado para a mutação T315I (Figura 2).



**Figura 2.** Esquema terapêutico recomendado pela European Society for Medical Oncology. Adaptado do European Society for Medical Oncology (32). Legenda: TKIs: inibidores de tirosina-quinase.

## 1.6 Necessidades médicas não atendidas

A LMC representa, aproximadamente, 15% da incidência de leucemias em pacientes adultos (1). Estima-se que 90% dos pacientes com LMC são diagnosticados na FC e, se não tratados adequadamente, evoluem para a FA/FB em três a cinco anos. Na FB, os pacientes não tratados apresentam uma sobrevida média de três a seis meses (1).

Comumente, os pacientes com LMC apresentam comorbidades (10), uma vez que a doença acomete majoritariamente a população idosa com idade  $\geq 65$  anos (9). Dessa forma, nota-se que a presença de comorbidades pode ser uma característica adversa mais significativa para a sobrevida de um paciente com LMC a longo prazo. Essa característica da população de pacientes com LMC exige que a escolha do tratamento medicamentoso seja feita de forma cautelosa, uma

vez que as opções terapêuticas atualmente disponíveis podem aumentar o risco de desenvolvimento de eventos adversos (EAs) (10, 33, 34).

Atualmente, o tratamento recomendado pelo PCDT do Ministério da Saúde para LMC em primeira linha é o imatinibe (21), alinhado aos *guidelines* internacionais da ESMO (32) e ELN (31). Segundo o NCCN, o imatinibe é indicado especificamente para primeira linha de tratamento de pacientes com LMC na FC (30). O tratamento com imatinibe em pacientes com LMC Ph+ apresenta algumas limitações, principalmente associadas à resistência ao tratamento (35). Estima-se que 15% a 25% dos pacientes com LMC apresentam resistência citogenética primária após o tratamento com imatinibe em 18 meses (35). Adicionalmente, o tratamento com imatinibe é associado a diversos EAs, como retenção de fluidos, distúrbios hematológicos e alterações em enzimas hepáticas, impactando negativamente na qualidade de vida do paciente (11). Assim, uma fração dos pacientes com LMC Ph+ tratados com imatinibe em primeira linha vai necessitar de tratamento em segunda linha, no sentido de evitar a progressão da LMC para as fases acelerada ou blástica que, como dito anteriormente, apresenta uma sobrevida muito curta em relação à fase crônica.

Em relação às terapias disponíveis para tratamento da LMC em segunda linha, as necessidades médicas não atendidas estão relacionadas à segurança do paciente durante o tratamento. Dados da literatura mostram que EAs trombóticos graves foram associados ao tratamento a longo prazo com nilotinibe e dasatinibe (12-14), além de hipertensão pulmonar com dasatinibe (14, 15) e doença arterial periférica oclusiva com nilotinibe (15).

A partir dos estudos clínicos conduzidos com o imatinibe, dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe no tratamento da LMC, foi possível verificar que menos de 1/3 dos pacientes apresentaram intolerância cruzada, sugerindo que há diferenças suficientes entre os perfis de toxicidades dos TKIs que indica que a seleção do melhor tratamento ou troca entre os medicamentos seja baseada nos critérios apresentados no parágrafo anterior (36), ou seja, características clínicas dos pacientes, com ou sem comorbidade relevante. Assim, do ponto de vista da melhor escolha de um TKI, especialmente, nos casos de pacientes com LMC com intolerância ou refratariedade ao tratamento prévio, recomenda-se a avaliação completa da presença de tais comorbidades.

Diante deste cenário, alguns autores sugerem recomendações para escolha dos TKIs em pacientes com LMC, a partir das características dos pacientes em termos de presença de comorbidades e utilização concomitante de outros medicamentos (36). Assim, para pacientes com comorbidades cardíacas e vasculares, deve haver preferência ao tratamento com imatinibe ou bosutinibe; na presença de doenças pulmonares, o médico assistente deve priorizar o uso de bosutinibe, imatinibe ou nilotinibe. Em caso de diabetes, uma condição clínica muito prevalente na



população geral e, por consequência, em pacientes com LMC, devem ser priorizados os medicamentos bosutinibe, dasatinibe ou imatinibe. Nos casos de doenças gastrointestinais, renais e hepáticas, o médico deve considerar a escolha do dasatinibe ou nilotinibe (36).

Além disso, a adesão ao tratamento é um fato também muito relevante, sendo que o próprio PCDT da LMC publicado pelo Ministério da Saúde em 2021 ressalta que, como o nilotinibe deve ser administrado mais de uma vez por dia e fora das refeições, ele pode reduzir a adesão ao tratamento da doença. Na prática clínica, a equipe médica assistente deve avaliar, cuidadosamente, a presença de fatores de risco, como doenças cardiovasculares, metabólicas e/ou pulmonares. Adicionalmente, alguns EAs se manifestam nas primeiras semanas ou meses de tratamento, enquanto outros podem aparecer somente após anos, sendo que a incidência aumenta ao longo do tempo de exposição aos TKIs, gerando a necessidade de acompanhamento dos pacientes nos estudos clínicos.

Assim, dado o perfil do paciente com LMC mencionado anteriormente, geralmente idosos maiores de 65 anos e com comorbidades (10), os perfis de segurança dos comparadores para primeira e segunda linhas de tratamento comprometem a qualidade de vida dessa população de pacientes (11, 12, 14, 15). Nesse cenário, há uma clara necessidade de outras opções terapêuticas em segunda linha de tratamento da LMC, para que seja disponibilizada a melhor terapia possível de acordo com características de cada paciente.

## 2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

### 2.1 Proposta de incorporação

O bosutinibe (37) está sendo proposto para a seguinte situação clínica:

Tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) com resistência ou intolerância à terapia prévia, incluindo imatinibe.

### 2.2 Identificação do medicamento

As principais informações do bosutinibe estão mostradas no Quadro 1 (37).

**Quadro 2.** Informações técnicas do Bosulif® (bosutinibe) de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

<b>Nome comercial</b>	Bosulif®
<b>Nome genérico:</b>	Bosutinibe
<b>Apresentação:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bosulif® 100 mg em embalagens contendo 120 comprimidos revestidos</li><li>• Bosulif® 400 mg ou 500 mg em embalagens contendo 30 comprimidos revestidos</li></ul>
<b>Via de administração:</b>	Uso oral
<b>Uso:</b>	Adulto
<b>Composição:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cada comprimido revestido de Bosulif® 100 mg contém bosutinibe monoidratado equivalente a 100 mg de bosutinibe.</li><li>• Cada comprimido revestido de Bosulif® 400 mg contém bosutinibe monoidratado equivalente a 400 mg de bosutinibe.</li><li>• Cada comprimido revestido de Bosulif® 500 mg contém bosutinibe monoidratado equivalente a 500 mg de bosutinibe.</li></ul>
<b>Excipientes:</b>	Opadry II amarelo para 100 mg (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol/polietilenoglicol, talco e óxido de ferro amarelo); Opadry II amarelo para 400 mg (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol/polietilenoglicol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho)

### 2.3 Indicação terapêutica

O Bosutinibe possui duas indicações terapêuticas, de acordo com sua bula oficial aprovada pela ANVISA (37): 1) tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+ na FC recém-diagnosticada; 2) tratamento de pacientes adultos com LMC Ph FC, FA ou FB com resistência ou intolerância à terapia anterior.

## **2.4 Posologia**

Para LMC Ph+ na FC recém diagnosticada, a dose recomendada é de 400 mg, por via oral, uma vez ao dia, com alimentos. Para LMC Ph+ na FC, FA ou FB com resistência ou intolerância à terapia anterior, ou seja, segunda linha proposta por meio deste dossiê, a dose recomendada é de 500 mg, por via oral, uma vez por dia, com alimentos (37).

O escalonamento de dose em incrementos de 100 mg uma vez ao dia até, no máximo, 600 mg uma vez ao dia foi permitido em pacientes que não atingiram uma resposta hematológica, citogenética ou molecular e que não tiveram reações adversas de Grau 3 ou superior na dose inicial recomendada (37).

## **2.5 Características farmacológicas**

### **2.5.1 Propriedades farmacocinéticas**

Após a administração de uma dose única de bosutinibe (500 mg) com alimentos em participantes saudáveis, a biodisponibilidade absoluta foi de 34%. A absorção foi relativamente lenta, com um tempo mediano até o pico de concentração atingido após 6 horas. Os alimentos aumentaram a concentração máxima do bosutinibe em 1,8 vezes em comparação ao estado em jejum (37).

### **2.5.2 Propriedades farmacodinâmicas**

Bosutinibe (Bosulif®) é um inibidor de tirosina quinase de segunda geração que inibe a quinase anormal de BCR-ABL que promove a LMC. Estudos de modelagem indicam que bosutinibe possui capacidade de se ligar ao domínio da quinase de BCR-ABL. Bosulif® (bosutinibe) também é um inibidor das quinases da família Src, incluindo Src, Lyn e Hck, e atua com inibição mínima sobre o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas e c-Kit (37).

### 3 MÉTODO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

#### 3.1 Diretrizes e *checklist*

O presente PTC seguiu as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”, das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados”, do Ministério da Saúde e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e foi relatado de acordo com o PRISMA (*Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) e com *checklist* de relato para o PTC presente na diretriz metodológica do Ministério da Saúde (38-41).

#### 3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentando na seção 1, o objetivo deste PTC foi avaliar a eficácia e a segurança do bosutinibe no tratamento, em segunda linha, de pacientes com LMC com cromossomo Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo o imatinibe.

#### 3.3 Pergunta de pesquisa

Estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, desfechos [*outcomes*] e desenho de estudo [*study*]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 3: Qual a eficácia e a segurança do bosutinibe no tratamento, em segunda linha, de pacientes com LMC Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, em comparação ao tratamento com dasatinibe ou nilotinibe?

**Quadro 3.** Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]).

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe (isto é, na segunda linha de tratamento).
<b>I - Intervenção</b>	Bosutinibe em monoterapia
<b>C - Comparadores</b>	Dasatinibe ou nilotinibe
<b>O - Desfechos (<i>outcomes</i>)</b>	<b>Desfechos Primários:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida livre de progressão</li> <li>• Sobrevida livre de eventos</li> <li>• Resposta molecular maior</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta citogenética completa</li> <li>• Resposta citogenética maior</li> <li>• Eventos adversos gerais ou emergentes do tratamento</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>
<b>Desenho de estudo (study)</b>	<p><b>Estudos secundários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisão sistemática (com ou sem meta-análise em pares ou por comparação indireta, como a ajustada por correspondência) de ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas comparativas)</li> </ul> <p><b>Estudos primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaios clínicos randomizados</li> <li>• Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas comparativas)</li> </ul>

### 3.4 Critérios de elegibilidade

#### 3.4.1 População

Foram incluídos estudos que avaliaram pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com LMC com cromossomo Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, ou seja, tratamento em segunda linha. Não houve restrição em relação ao gênero dos pacientes, idade e aos critérios diagnósticos da condição de saúde. Foram excluídos estudos que tinham população mista (p.e., pacientes com LMC Ph- ou que estivessem na fase aguda da doença) na qual a população que não é de interesse ultrapasse 25% do total analisado na randomização.

#### 3.4.2 Intervenção

Os estudos elegíveis precisavam ter realizado a intervenção com o bosutinibe em monoterapia, especificamente para o tratamento da LMC em segunda linha, e na dose de 500mg (37).

#### 3.4.3 Comparadores

Para a seleção dos comparadores, foram considerados os medicamentos incorporados no SUS para o tratamento, em segunda linha, da LMC Ph+. Assim, os seguintes comparadores foram empregados neste PTC: dasatinibe 100 mg uma vez ao dia ou nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia. Ainda, para a elegibilidade dos comparadores, não foram utilizadas restrições adicionais quanto ao tempo de tratamento, forma de administração, número de pacientes por braço, dentre outras (5).

### 3.4.4 Desfechos

Para ser elegível, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos primários: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida livre de eventos (SLE) ou taxa de resposta molecular maior (RMM). Já para os desfechos secundários foram elegíveis: resposta citogenética completa (RCC); resposta citogenética maior (RCM) e EAs não graves e EAs graves. Foram incluídos estudos que avaliassem qualquer tempo de seguimento do uso dos medicamentos. Foram excluídos estudos que não tinham avaliado nenhum dos desfechos de interesse. Os desfechos, primários e secundários, foram validados por um médico hematologista e foram eleitos pela importância clínica e por serem desfechos frequentemente avaliados em estudos da área oncológica, especialmente a LMC (42). Considerou-se a definição dos desfechos da seguinte maneira:

- SG: tempo da randomização até o óbito por qualquer causa (43);
- SLP: tempo desde a randomização ou início do tratamento até a ocorrência de progressão da doença ou óbito por qualquer causa (43, 44);
- Para avaliação dos cutoffs clínicos da SG e da SLP, foi adotada a escala de avaliação da magnitude do benefício clínico de desfechos relevantes para oncologia da ESMO, a qual considera três passos: 1) a força da evidência de estudos clínicos randomizados; 2) o benefício relativo observado, como o HR; e 3) o benefício absoluto observado em desfechos como SG e SLP. A avaliação do benefício relativo leva em consideração o limite inferior do intervalo de confiança do HR (SG: limite inferior do IC  $\leq 0,65$  para controle  $\leq 12$  meses e limite inferior do IC  $\leq 0,70$  para controle  $> 12$  meses; SLP: limite inferior do IC  $\leq 0,65$  para qualquer tempo de seguimento) (45);
- SLE: tempo da randomização até a ocorrência de um evento que pode ser a progressão da doença, descontinuação do tratamento por qualquer causa ou óbito (46);
- RMM: as avaliações moleculares foram baseadas na reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa quantitativa para BCR-ABL em sangue periférico, a taxa de resposta molecular maior foi identificada quando a razão de BCR-ABL/ABL foi  $\leq 0,1\%$  de acordo com a escala internacional (47);
- RCC: a avaliação citogenética foi baseada em pelo menos 20 metafases ou fluorescência de hibridação in situ com pelo menos 200 células em sangue periférico ou medula óssea (quando a citogenética não estivesse disponível) (47);
- RCM: 0% - 35% das células Ph+ com metafases (48);

- EAs gerais ou emergentes do tratamento: identificado pelo número de EA totais, sendo o número de indivíduos que tiveram qualquer aparecimento de sintomas, sinais ou condições médicas indesejáveis;
- EA grave: caracterizado como graus 3, 4 ou 5 de acordo com Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (49).

### **3.4.5 Desenhos de estudos**

Os delineamentos dos estudos elegíveis foram revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou de estudos observacionais do tipo coorte prospectivos ou retrospectivos comparativos (com ou sem meta-análise em pares ou por comparação indireta, como a ajustada por correspondência - *matching adjusted indirect comparison* [MAIC]), ECR e estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas comparativas). Não houve restrição com relação ao idioma ou ano de publicação do estudo, tamanho amostral, risco de viés ou qualquer outra característica relacionada ao delineamento do estudo (aspectos metodológicos). Foram excluídos estudos publicados no formato de resumo de evento, que não tivessem nenhuma publicação no formato de texto completo.

## **3.5 Busca por evidências**

### **3.5.1 Fontes de informação e estratégia de busca**

Com base na pergunta PICOS apresentada no Quadro 3, em 10 de março de 2023, foram realizadas buscas da literatura científica nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier) e Cochrane Library. Adicionalmente, foi realizada uma busca por estudos em andamento na base de registros de ECR (clinicaltrials.gov). Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura e seleção de textos completos) da revisão sistemática, bem como nos resumos de congresso incluídos na fase 2 (leitura e seleção de textos completos).

A busca não apresentou restrição para data, idioma ou status de publicação (resumo ou *full text*). Quando pertinente foi utilizada a estratégia de truncagem. As estratégias de busca detalhadas das três bases de dados com a data das buscas foram inseridas como um documento anexo do PTC (Anexo 1).

### 3.5.2 Seleção dos estudos

As referências obtidas pelas bases de dados foram inseridas no *software* Systematic Review Accelerator para a remoção de duplicatas (50). O processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por dois revisores independentes e as discordâncias foram avaliadas em consenso ou se necessário um terceiro revisor foi consultado.

Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma, sendo que as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) e em uma lista de estudos excluídos anexada a este PTC (Anexo 3) (51). O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (52).

### 3.5.3 Extração dos dados

O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado elaborado para este PTC no Microsoft Excel. Dois revisores realizaram a extração de dados de forma independente, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado.

Foram extraídas os seguintes dados dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo e tempo de seguimento); características do baseline dos participantes (isto é, idade, gênero, etnia, método diagnóstico, tempo de diagnóstico, nível de gravidade da doença, qualidade de vida, escala de avaliação e estadiamento, dentre outras), características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento e uso de terapias adjuvantes), método de mensuração dos desfechos (isto é, SG, SLE, SLP, RMM, RCC, RCM e EA), dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos). Foram coletados, preferencialmente, os dados relacionados ao número de indivíduos avaliados por intenção de tratar (ITT), ou intenção de tratar modificada (ITT modificado), quando julgada apropriada. Foram extraídos os dados de todos os tempos de seguimento avaliados nos estudos incluídos. Os estudos que tinham mais de uma publicação foram identificados na tabela de resultados dos estudos incluídos apenas como o estudo principal (pivotal); porém, as demais publicações foram utilizadas como fonte de informação para extração



de dados dos desfechos e tempos de seguimento de interesse. Caso houvesse dados que não tinham sido relatados pelos autores nos estudos incluídos, estes foram identificados como NR (não relatado) nas tabelas do presente PTC.

### 3.6 Avaliação do risco de viés

O risco de viés de ECR foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) (53), a qual possui cinco domínios de avaliação: ‘viés do processo de randomização’, ‘viés devido a desvios das intervenções pretendidas’, ‘viés devido a dados faltantes dos desfechos’, ‘viés na mensuração dos desfechos’ e ‘viés na seleção dos resultados relatados’. Ao final da análise é realizado julgamento geral do risco de viés em nível do desfecho para os estudos incluídos, sendo julgados como risco de viés ‘baixo’, com ‘algumas preocupações’ ou risco de viés ‘alto’.

O risco de viés dos estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas comparativas) foi avaliado por meio da ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions* (ROBINS-I) (54). Esta ferramenta possui sete domínios de avaliação: ‘viés devido ao confundimento’, ‘viés na seleção dos participantes do estudo’, ‘viés na classificação das intervenções’, ‘viés devido a desvios das intervenções pretendidas’, ‘viés devido a dados faltantes’, ‘viés na mensuração dos desfechos’ e ‘viés na seleção dos resultados reportados’. Após a avaliação dos domínios, é realizado um julgamento geral do risco de viés a nível do desfecho para os estudos incluídos, os quais podem ser classificados como risco de viés ‘baixo’, ‘moderado’, ‘grave’, ‘crítico’ ou ‘sem informação’.

Caso fossem incluídas revisões sistemáticas e essas não tivessem avaliado o risco de viés dos estudos primários e secundários, seria realizada esta avaliação por meio do RoB 2 (53) para ECR em nível dos desfechos primários e secundários de interesse deste PTC e ROBINS-I (54) para ensaios clínicos não randomizados. Caso as revisões sistemáticas incluíssem ensaios clínicos de braço único, seria realizada a análise conjunta utilizando o ROBINS-I (55) e a ferramenta de plausibilidade de dado do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (55) para série de casos, pois não há uma ferramenta específica para este delineamento de estudo. Esta estratégia foi utilizada seguindo o Relatório de Análise Crítica (RAC) da ANS que analisou o medicamento lorlatinibe no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células com mutação ALK, em segunda linha de tratamento (56). A justificativa apresentada naquele relatório de apresentar essa análise por duas ferramentas se deve ao fato de que, apesar de o ROBINS-I (54) ser a principal ferramenta disponível para avaliar o

risco de viés de estudos não randomizados disponível, ela foi construída para estudos que tenham comparado duas ou mais intervenções (isto é, o instrumento não foi projetado para estudos não comparativos ou de braço único). Portanto, existem perguntas sinalizadoras do ROBINS-I que não se aplicam a delineamentos de braço único (especialmente nos quesitos viés de seleção e confundimento), o que acaba penalizando o estudo pelo fato de haver questões que poderiam ser julgadas como não aplicáveis, mas são respondidas como risco crítico apenas pelo fato de o delineamento não ser o indicado para a ferramenta. Dessa forma, ainda que a ferramenta da JBI (56) também não seja específica para esse tipo de delineamento, optou-se por seguir a abordagem do RAC de lorlatinibe, e aplicar ambas as ferramentas (56).

A ferramenta da JBI para série de casos (55) possui 10 questões sinalizadoras que abordam aspectos relacionados a fatores confundidores, seleção dos participantes, viés de informação e sobre a importância do relato de forma clara. As questões podem ser respondidas como 'sim', 'não', 'incerto' ou 'não aplicado', sendo que a resposta 'não' impactaria negativamente na qualidade dos estudos. Esta ferramenta visa identificar se é plausível utilizar este dado; portanto, não tem a finalidade de avaliar o viés dos estudos incluídos.

### **3.7 Avaliação da qualidade da evidência**

A qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) de graduação em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Foram avaliados os cinco critérios de rebaixamento da certeza no conjunto final da evidência (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação). Também foram avaliados os critérios para elevação da qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais). O resultado da qualidade da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no software GRADEpro (57). A condução e relato da avaliação da qualidade da evidência seguiu o handbook do GRADE (58).

A qualidade metodológica dos estudos com delineamento do tipo revisão sistemática (com ou sem meta-análise em pares ou por comparação indireta) foi analisada por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2) (59). Esta ferramenta possui 16 perguntas norteadoras, sendo que sete delas são consideradas críticas (no 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15). Ao final da análise é realizada uma avaliação final da confiança nos resultados da revisão sistemática, sendo classificada como 'alta', 'moderada', 'baixa' ou 'criticamente baixa'.

### **3.8 Análise de dados**

Os dados foram analisados qualitativamente e foram descritos de forma narrativa em formato de figuras, tabelas ou quadros de caracterização dos estudos (informações da publicação, da população e da intervenção) e análise dos desfechos primários e secundários (método de mensuração, tempo de seguimento e resultados). O tamanho do efeito do tratamento avaliado nos estudos foi apresentado pelo hazard ratio (HR), odds ratio (OR) ou por risco relativo (RR) para os desfechos primários e secundários e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%).

## **4 RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS**

### **4.1 Estudos selecionados**

A busca da literatura científica nas bases de dados identificou um total de 2.191 referências, sendo 2.173 publicações e 18 registros de ensaios clínicos na plataforma ClinicalTrials. Após remoção de 355 duplicatas, 1.836 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1), sendo 1.786 excluídos e 50 selecionadas para leitura completa dos textos (fase 2); porém, duas publicações não tiveram seus textos completos obtidos. Portanto, 48 publicações foram avaliadas para elegibilidade por textos completos na fase 2, sendo que ao final foi incluído no presente PTC, apenas um estudo (uma publicação), sendo este uma revisão sistemática com MAIC publicada por Cortes et al., (2019) (60). O fluxograma do processo de seleção destes estudos está apresentado no Anexo 2. Os estudos excluídos na fase de texto completo, com suas respectivas razões para exclusão estão disponíveis no Anexo 3.

### **4.2 Característica do estudo incluído e dos participantes**

Foi incluído neste PTC a revisão sistemática com MAIC publicada por Cortes et al., (2019) (60), que incluiu três ensaios clínicos (61–63) com um total de 776 participantes (dasatinibe n = 167, nilotinibe n = 321 e bosutinibe n = 288). Nesta revisão sistemática com MAIC (60), apenas as características da doença e da linha de base que foram estatisticamente significativas no nível de 20% ou 25% e/ou que foram consideradas clinicamente significativas foram incluídas no pareamento, buscando ponderar a correspondência com as características basais médias e variâncias disponíveis nos estudos. Estas covariáveis e seus valores com e sem pareamento são mostrados no Quadro 4. Segundo as características da linha de base, é possível observar que os grupos são comparáveis e que a mediana de idade foi de 55,7 anos, a média da duração da doença foi de 53,77 meses, sendo que, aproximadamente, 70,5% dos participantes apresentavam resistência ao imatinibe.

#### **4.2.1 Cortes et al., (2019)**

Cortes et al., (2019) (60) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos com MAIC que avaliaram a eficácia do uso de terapias de segunda linha em pacientes com LMC na FC. Para este estudo, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, Sociedade Americana de

Oncologia Clínica, Sociedade Americana de Hematologia e Cochrane Library. Foram priorizados estudos que avaliassem: dasatinibe (100 mg uma vez ao dia, duas vezes ao dia de 50 mg ou 140 mg uma vez ao dia) (61-63); nilotinibe (400 mg duas vezes ao dia) (64, 65); e bosutinibe (na apresentação de 500 mg uma vez ao dia) (48, 66, 67).

A revisão sistemática com MAIC priorizou os seguintes desfechos primários: SG, SLP e RCM. A SG e a SLP foram comparados em um período de acompanhamento de oito anos para bosutinibe, seis anos para dasatinibe e quatro anos para nilotinibe. As taxas de RCM foram comparadas por 24 meses. Para uma melhor compreensão dos dados de origem da revisão sistemática com MAIC, os estudos primários incluídos por Cortes et al., (2019) (60) foram descritos brevemente abaixo, sendo que, na sequência, estão apresentados os resultados da MAIC propriamente dita.

#### **4.2.1.1 Dasatinibe**

O estudo conduzido com o dasatinibe (CA180-034/NCT00123474) (61-63) foi um ECR de fase III, sem cegamento (*open label*), onde foram incluídos 670 pacientes adultos com LMC Ph+ na FC com resistência ou intolerância ao imatinibe, os quais foram randomizados para quatro braços de tratamento com dasatinibe em diferentes doses e frequências de intervenção: 100 mg uma vez ao dia (n=167), sendo essa a dose padrão atualmente aprovada em bula, e a origem dos dados do estudo de Cortes et al., (2019) (60); 50 mg duas vezes ao dia (n=168); 140 mg uma vez ao dia (n=167) ou 70 mg duas vezes ao dia (n=168).

Com seis meses de seguimento, o grupo que recebeu a dose de 100 mg uma vez ao dia apresentou uma RCM de 59% e uma RCC de 41%, considerando 167 indivíduos avaliados. Dos pacientes avaliados, 92% estavam em sobrevida livre de progressão e 98% estavam vivos (61) (Quadro 5).

Os resultados de eficácia com cinco, seis e sete anos de seguimento apontaram uma SLP de 52%, 49% e 42% respectivamente, e uma SG de 77%, 71% e 65% respectivamente. As RMMs com seis anos e sete anos de seguimento foram de 43% e 46%, respectivamente (62, 63) (Quadro 5).

Em relação a segurança do dasatinibe na dose aprovada de 100 mg, a maioria dos EA não hematológicos ocorreram nos primeiros dois anos de tratamento e eram tipicamente graus 1/2. O EA mais comum foi dor musculoesquelética (49%), cefaleia (47%), infecção (47%) e diarreia

(41%). Os EAs mais comuns de graus 3/4 foram infecção (6%) e derrame pleural (5%). Levando em conta todos os grupos, a incidência cumulativa de óbito em seis anos de seguimento foi de 24% (62).

Para a revisão sistemática com MAIC, o estudo publicado por Cortes et al., (2019) (60) considerou apenas o braço de dasatinibe de 100 mg uma vez ao dia (61-63).

#### **4.2.1.2 Nilotinibe**

O estudo conduzido com o nilotinibe (NCT00109707) foi um ensaio clínico de braço único fase II sem cegamento, que incluiu 321 pacientes adultos com LMC Ph+ na FC com resistência ou intolerância ao imatinibe. Os pacientes realizaram a intervenção com nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia (64, 65). Os resultados indicaram que, com dois anos de seguimento, 59% dos pacientes (190 de 321 avaliados) atingiram uma resposta citogenética maior, 44% (141 de 321 avaliados) atingiram uma RCC e 28% (90 de 321 avaliados) atingiram uma RMM. A SLP foi de 57% (IC 95%: 51-64%) e a SG de 78% (IC 95%: 73-83%) em dois anos de seguimento (61). Em quatro anos de seguimento, 59% dos pacientes atingiram uma RCM e 45% uma RCC. Além disso, nesse momento, a SLP foi de 57% e a SG foi de 78% (65) (Quadro 5).

O número de indivíduos com EA em dois anos de seguimento foi de 66 (20,6%), sendo que 53 (16,5%) apresentaram eventos relacionados ao tratamento. Os EA mais comuns foram rash (31%), prurido (26%) e náusea (25%). O número de óbitos foi de 4 (1,2%) (63).

#### **4.2.1.3 Bosutinibe**

O ensaio clínico de braço único de fase I/II (NCT00261846) foi realizado em duas partes. A parte 1 foi um estudo de escalonamento de dose do bosutinibe (iniciando com 400mg), realizado por meio de um desenho padrão 3+3 com coortes sucessivas de 3-6 pacientes. Cada braço foi avaliado quanto a segurança ao longo de 28 dias antes da inclusão do próximo braço, a fim de identificar a dose máxima tolerada (48). A parte 2 do estudo teve, como objetivo, avaliar a eficácia e segurança da intervenção com o bosutinibe (500 mg uma vez ao dia). Essa intervenção foi realizada como segunda linha de tratamento em 288 pacientes adultos com LMC Ph+ na FC e com resistência (n = 200) ou intolerância ao imatinibe (n = 88) (66).

Os resultados de eficácia do estudo apontam que, com dois anos de seguimento, 59% dos participantes (157 de 266 avaliados) atingiram uma RCM (desfecho primário), 48% (128 de 266

avaliados) atingiram uma RCC e 35% atingiram uma RMM (69 de 200 avaliados). Já com cinco anos de seguimento, 60% dos participantes (156 de 262 avaliados) atingiram uma RCM cumulativa, 50% (130 de 262 avaliados) atingiram uma RCC cumulativa e 42% (82 de 197 avaliados) atingiram uma RMM cumulativa. Com dois anos de seguimento, a SLP foi de 81% e a SG, de 91,2%; com cinco anos de seguimento, a SG foi de 83,5% (66, 67) (Quadro 5).

A maioria dos EAs foram observados nos primeiros dois anos de seguimento, sendo que o EA emergente do tratamento mais comum foi a diarreia leve/moderada (84%), seguido de náusea (45%), vômito (37%) e rash (34%). EA não hematológicos de grau 3/4 mais comuns incluíram diarreia (10%), rash (9%) e elevação da alanina aminotransferase (7%). No terceiro ano de seguimento, os EAs mais comuns foram: tosse (5%), aumento da creatinina sérica (5%) e pirexia (4%), sendo a maioria grau 1/2. Com quatro anos de seguimento, os EAs mais comuns foram aumento da creatinina sérica (5%) e derrame pleural (5%); com cinco anos de seguimento, não foram relatados EA em mais do que cinco pacientes (65, 67).

Segundo os autores, 12% dos pacientes tiveram óbito durante o estudo, considerando a fase de tratamento e 2 anos de seguimento (66). Considerando-se o tempo de três a quatro anos de seguimento, os autores declararam que nenhuma das quatro mortes foram relacionadas ao uso de bosutinibe (67). Os autores concluíram que os resultados confirmam que o bosutinibe é um tratamento de segunda linha eficaz e tolerável para pacientes com LMC com resistência ou intolerância a imatinibe (66).

Na revisão sistemática com MAIC publicada por Cortes et al., (2019) (60), os dados de 24 meses de seguimento do estudo, que realizou a intervenção com bosutinibe, foram avaliados em nível individual dos pacientes (*individual patient-level data – IPD*).

**Quadro 4.** Características da revisão sistemática com Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) incluído no parecer técnico científico.

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo	Número de participantes (Número de estudos incluídos)	População	Tecnologias avaliadas				
				Dasatinibe (100 mg uma vez ao dia)	Nilotinibe (400 mg duas vezes ao dia)	Bosutinibe (500 mg uma vez ao dia)		
Cortes <i>et al.</i> , (2019) (60)	Revisão sistemática com <i>Matching- adjusted indirect comparison</i>	776 (três estudos)*	Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica, em fase crônica com cromossomo Philadelphia positivo resistentes ou intolerantes a imatinibe, em segunda linha de tratamento					
			<b>Características dos participantes</b>					
			Mediana de idade (anos)	56	58	53	56	58
			Homens (%)	50%	-	52%	50%	-
			Duração da doença (meses)	55	58	47	55	58
			Transplante prévio de células tronco (%)	6%	-	3%	6%	-
Resistência a imatinibe	74%	70%	69%	74%	70%			

**Fonte:** Adaptado do estudo de Cortes *et al.*, (2019) (60). \*Referências dos 3 estudos: bosutinibe (48, 66, 67), dasatinibe (61-63), nilotinibe (64, 65).



**Quadro 5.** Resumo dos resultados de eficácia extraídos dos estudos para as tecnologias avaliadas incluídas na Matching-adjusted indirect comparison (MAIC).

Estudo por intervenção avaliada	Delineamento do estudo	Tecnologias avaliadas incluídas no MAIC (total de participantes)	Desfechos	Tempo de seguimento (anos)	Número de indivíduos avaliados	Resultados
<b>Bosutinibe (48, 66, 67)</b>	Ensaio clínico de braço único fase I e II	bosutinibe 500 mg uma vez ao dia (n = 288)	SG	2	288	91,2% (IC95%: 87,1-94,0)
				5	284	83,5% (IC95%: 78,1-87,7)
			SLP	2	288	81% (IC95%: 74-85)
				2	200	35% (IC95%: 28-42)
			RMM	5	197	42% (IC95%: 34,7-48,8)
				2	266	59% (IC95%: 53-65)
			RCM	5	262	60% (IC95%: 53,5-65,5)
				2	266	48% (IC95%: (42-54)
			RCC	5	262	50% (IC95%: 43,4-48,8)
				0,5	167	98%
<b>Dasatinibe (61-63)</b>	Ensaio clínico randomizado	dasatinibe 100 mg uma vez ao dia (n = 167)		5	167	77% (IC 95%: 70-84)
			SG	6	167	71% (IC95%: 64-79)
				7	167	65% (IC95%: 56-72)
				0,5	167	92%
				5	167	52% (IC95%: 43-60)
			SLP	6	167	49% (IC95%: 41-58)
				7	167	42% (IC95%: 33-51)
			RMM	6	167	43%
				7	167	46%
			RCM	0,5	167	59% (IC95%: 50,8-66,2)
RCC	0,5	167	41%			
<b>Nilotinibe (64, 65)</b>	Ensaio clínico de braço único fase II	nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia (n = 321)	SG	2	321	78% (IC95%: 73-83)
				4	321	78% (IC95%: 73-83)
			SLP	2	321	57% (IC95%:51-64)
				4	321	57% (IC95%:51-64)
			RMM	2	321	28%
				2	321	59%
			RCM	4	321	59%
				2	321	44%
RCC	4	321	45%			

**Legenda:** RCC, resposta citogenética completa; RCM, resposta citogenética maior; RMM, resposta molecular maior; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão. Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica dos estudos incluídos; MAIC: *Matching-adjusted indirect comparison*.

### 4.3 Risco de viés dos estudos incluídos

Apenas um estudo primário, incluído na revisão sistemática de Cortes et al., (2019) (60), foi avaliado em relação ao risco de viés pela ferramenta RoB 2 (53), pois era o único que continha grupos comparadores. O ECR de Shah et al., (2008) (61-63) que avaliou quatro grupos com diferentes doses de dasatinibe, apresentou algumas preocupações em relação ao julgamento geral do risco de viés considerando os desfechos primários e secundários (SG, SLP e RMM, RCM, RCC e EA). O estudo não informou qual o método de randomização utilizado e não abordou aspectos sobre o sigilo de alocação; portanto, no domínio processo de randomização, este estudo foi avaliado como algumas preocupações. Além disso o estudo não realizou cegamento; porém, como os resultados dos desfechos avaliados não são influenciados pelo conhecimento da intervenção, esta falta de cegamento não afetou no julgamento do estudo (Anexo 5). Vale salientar que, para o propósito deste PTC, no qual o objetivo era a comparação do bosutinibe vs. dasatinibe, a ferramenta RoB 2 é pouco relevante, uma vez que ela avalia meramente o risco de viés nas comparações entre diferentes doses de dasatinibe, o que não é de interesse para o presente PTC.

Os ensaios clínicos de braço único de Gambacorti-Passerini et al., (2014) (bosutinibe) (48, 66, 67) e Kantarjian et al., (2011) (nilotinibe) (64, 65) foram analisados por meio da ferramenta ROBINS-I (54), considerando que não há um consenso na literatura sobre o uso de uma ferramenta específica para análise do risco de viés deste delineamento de estudo (isto é, ensaios clínicos de braço único). A análise do ROBINS-I (54) foi realizada considerando os desfechos primários e secundários (SG, SLP, RMM, RCM, RCC e EA) e apresentou um julgamento geral crítico.

Os domínios de “viés devido a confundidores” e “viés devido a seleção de participantes” foram analisados como ‘crítico’ para os dois estudos (48, 64-67), pelos delineamentos serem ensaios clínicos de braço único, sem randomização. Além disso, o estudo de bosutinibe apresentou julgamento ‘grave’ no domínio “viés devido a dados faltantes” para os desfechos RMM, RCM e RCC, visto que apresentou os resultados com uma perda considerável do número de pacientes avaliados. Ambos os estudos apresentaram baixo risco de viés para todos os desfechos avaliados na análise dos domínios: “viés na classificação das intervenções”, visto que as doses, frequência e via de administração estavam claras e os estudos eram prospectivos; “viés devido a desvios das intervenções pretendidas”; visto que as intervenções foram realizadas de acordo com um protocolo pré-estabelecido e registrado e não houve uso de cointervenções ou transição de intervenções; “viés na mensuração dos desfechos”, visto que os

desfechos foram mensurados e definidos de maneira pré-especificada em registro do ensaio clínico, além disso, estão de acordo com diretrizes clínicas; e “viés na seleção dos resultados relatados”, visto que foram apresentados todos os desfechos pré-definidos em protocolo registrado dos ensaios clínicos (Anexo 5) (64, 66).

#### **4.4 Qualidade metodológica**

A qualidade metodológica da revisão sistemática de Cortes et al., (2019) (60) foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2 (59) e apresentou uma confiança nos resultados criticamente baixa. Os principais itens não conformes incluíram: falta de clareza na definição da pergunta de pesquisa (PICOS), ausência de uma estratégia de busca detalhada, relato do processo de seleção e extração de dados, ausência de lista de estudos excluídos com justificativa, ausência de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e utilização destas análises para interpretação dos resultados e discussão da revisão sistemática. A avaliação do estudo pelo AMSTAR-2 com as justificativas de análise está descrita no Anexo 4.

#### **4.5 Plausibilidade do dado**

Conforme foi explicado na subseção de métodos do presente PTC, a ferramenta do JBI foi usada de forma complementar, sendo semelhante ao caso do RAC (56) da ANS que analisou o medicamento lorlatinibe para tratamento do câncer de pulmão. Vale salientar que a ferramenta do JBI (55) para série de casos não tem a finalidade de graduar o viés, mas identificar se é plausível utilizar este dado. Apesar de os estudos de braço único serem propensos ao risco de viés naturalmente pelo delineamento do estudo, foi considerado que os dados fornecidos pelos estudos de Gambacorti-Passerini et al., (2014) (bosutinibe) (48, 66, 67) e Kantarjian et al., (2011) (nilotinibe) (64, 65) podem ser utilizados para fomentar uma tomada de decisão em saúde. A análise crítica detalhada desta ferramenta está disponível no (Anexo 4).

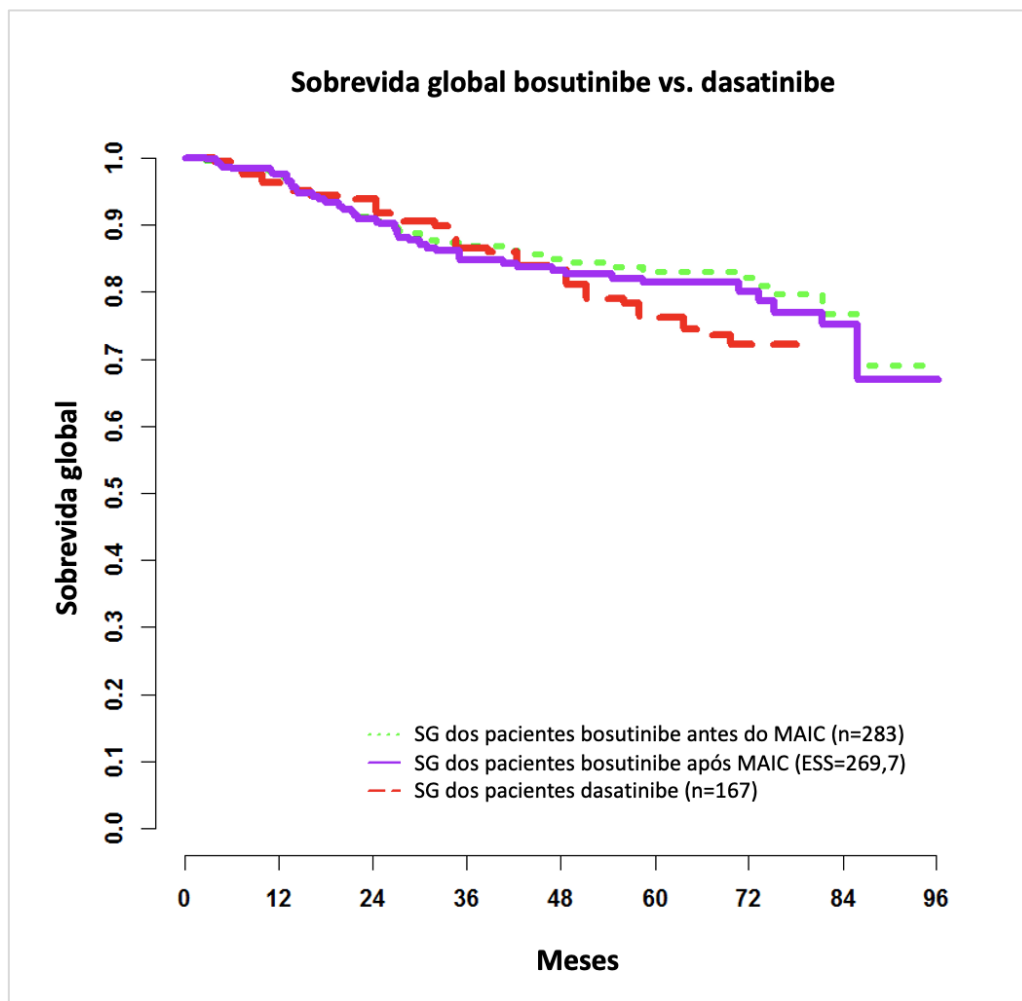
#### **4.6 Síntese descritiva dos resultados por desfechos**

A seguir, são apresentados os resultados de forma descritiva dos desfechos analisados (SG e SLP) no estudo Cortes et al., (2019) (60) comparando bosutinibe vs. dasatinibe

e bosutinibe vs. nilotinibe. Sempre que houver um resultado no qual o IC95% não cruza a linha de não efeito, este é destacado em negrito.

#### 4.6.1 Sobrevida global

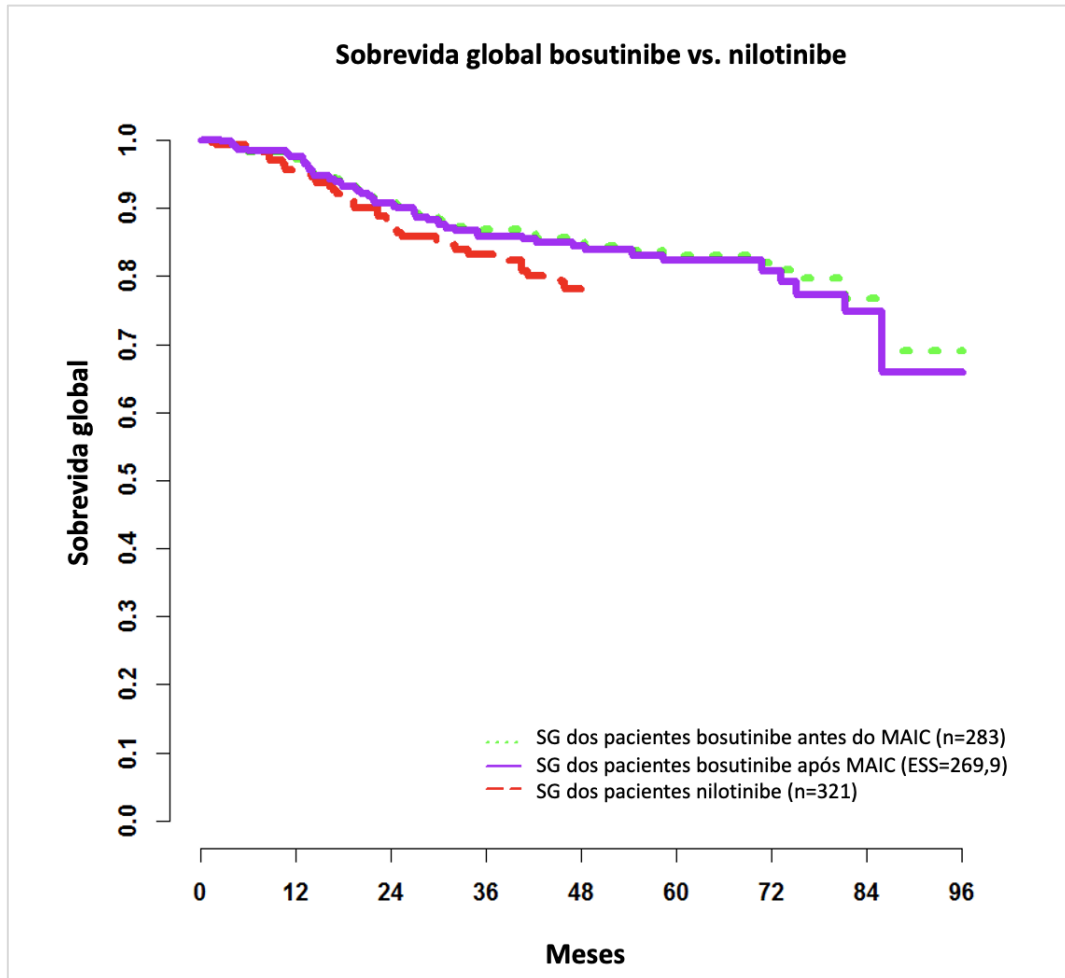
Para o desfecho SG, a comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe forneceu um HR: 0,82 (IC95%: 0,54-1,26), indicando que não houve diferença estatisticamente significativa ou clínica entre os grupos (60). A SG dos pacientes em relação ao tempo em meses pode ser observada na Figura 3.



**Figura 3.** Gráfico das curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global para a comparação bosutinibe vs. dasatinibe após a realização de MAIC. Fonte: Estudo publicado por Cortes et al., (2019) (60).

Para o desfecho SG, a comparação entre bosutinibe vs. nilotinibe forneceu um HR: 0,72 (IC95%: 0,46-1,13), indicando que não houve diferença estatisticamente significativa ou

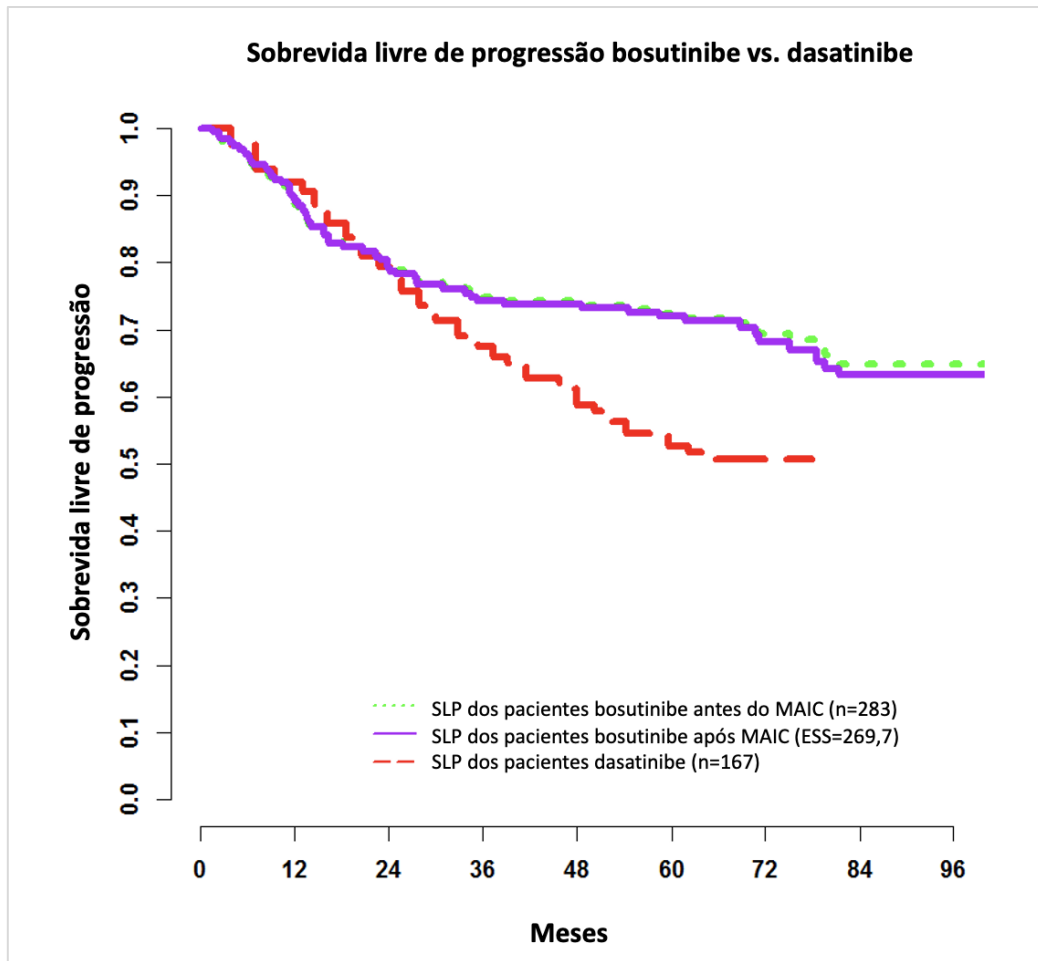
clínica entre os grupos (60). A SG dos pacientes em relação ao tempo em meses pode ser observada na Figura 4.



**Figura 4.** Gráfico das curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global para a comparação bosutinibe vs. nilotinibe após a realização de MAIC. Fonte: Estudo publicado por Cortes et al., (2019) (60).

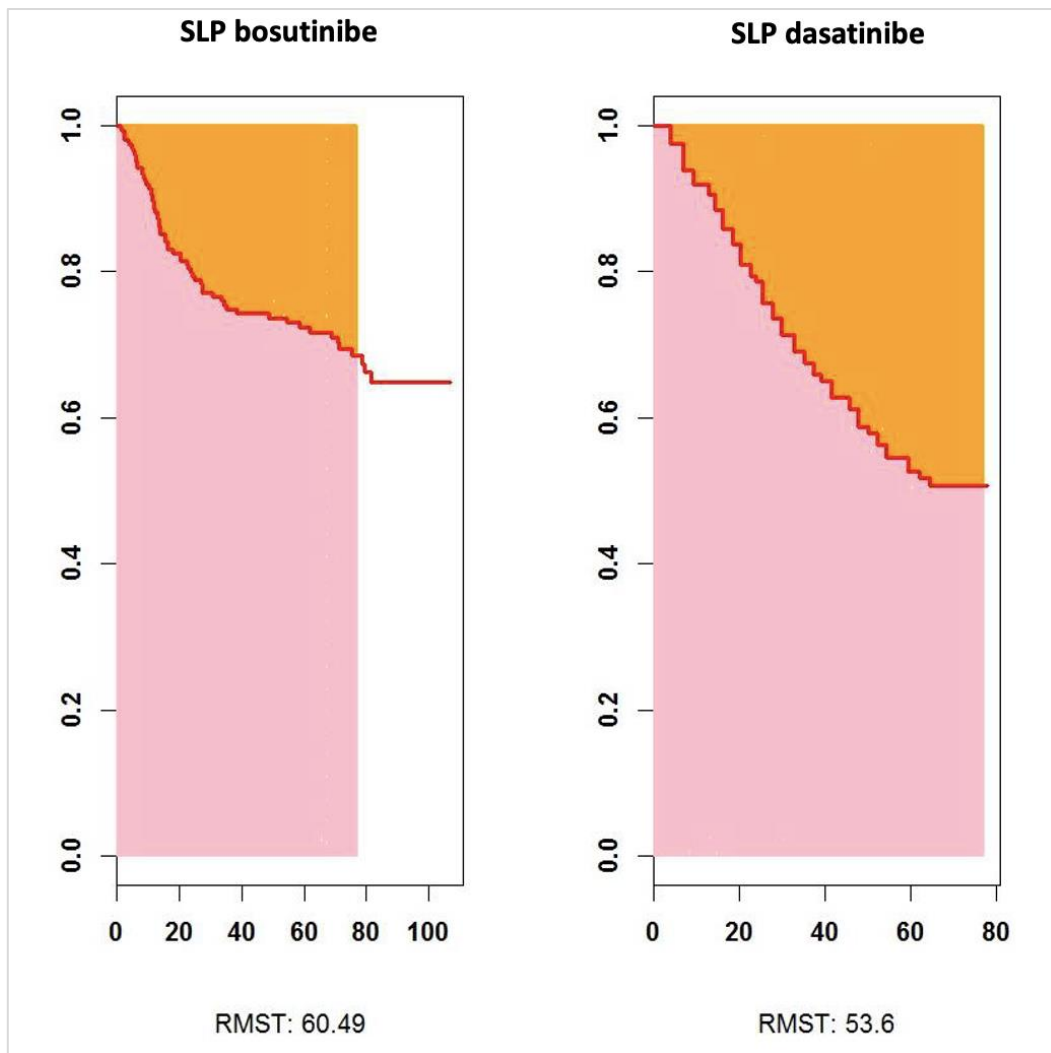
#### 4.6.2 Sobrevida livre de progressão

Para o desfecho SLP, a comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe forneceu um **HR: 0,63 (IC95%: 0,44-0,90)**; portanto, favorecendo ao grupo de pacientes tratados com bosutinibe, com significância estatística e clínica (60). A SLP dos pacientes em relação ao tempo em meses pode ser observada na Figura 5.



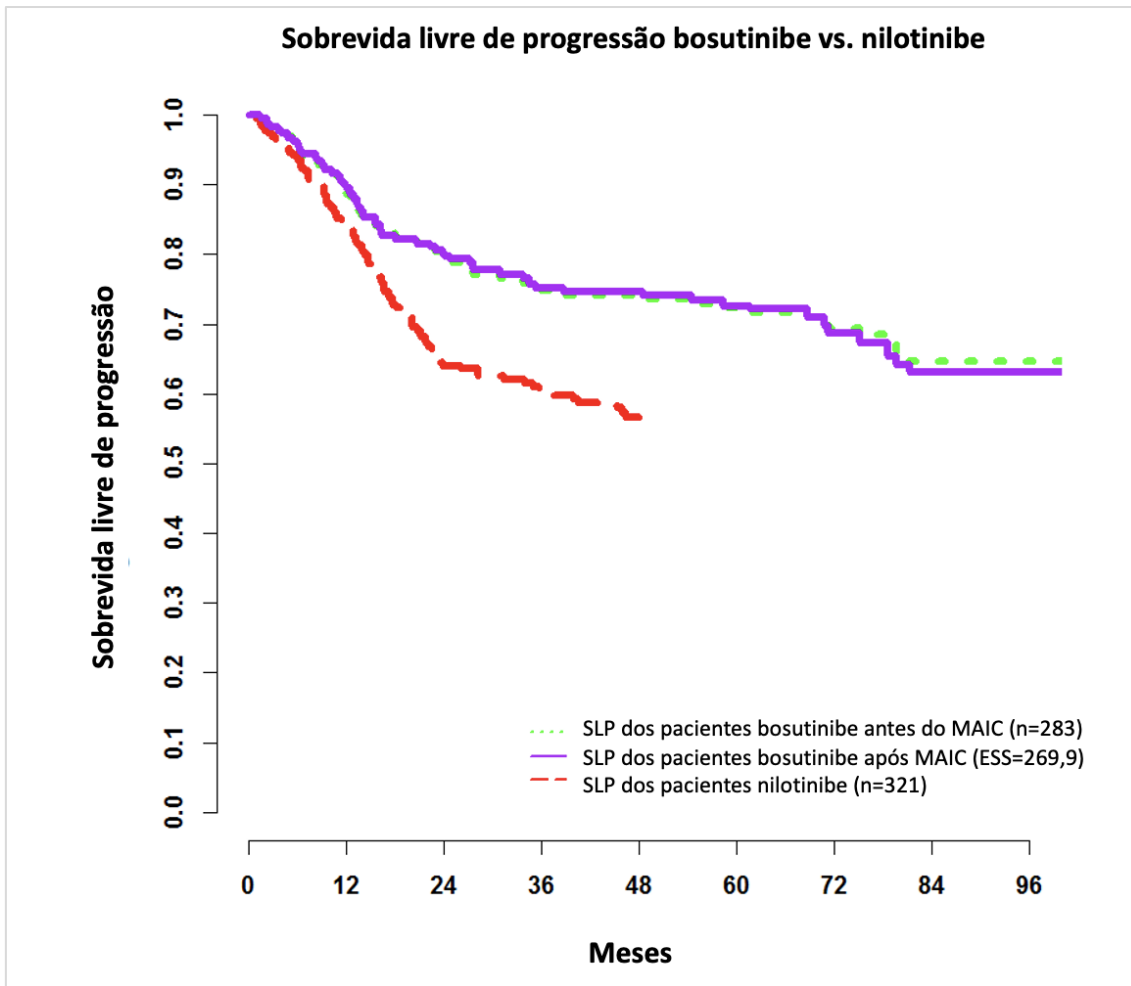
**Figura 5.** Gráfico das curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão para a comparação bosutinibe versus dasatinibe após a realização de MAIC. Fonte: Estudo publicado por Cortes et al., (2019) (60).

Segundo os autores, de acordo com o teste de Schoenfeld, houve evidência de violação do pressuposto de proporcionalidade de riscos para o desfecho SLP. Seguindo a estimativa da sobrevivência média restrita (*restrict mean survival time – RMST*), o bosutinibe ainda apresentou uma SLP significativamente maior do que o dasatinibe ( $p < 0,05$ ) (60), como pode ser observado na Figura 6.



**Figura 6.** Gráfico de sobrevivência média restrita (do inglês, restrict mean survival time– RMST), considerando as intervenções bosutinibe e dasatinibe. Fonte: Estudo de Cortes et al., (2019) (60).

Para o desfecho SLP, a comparação entre bosutinibe e nilotinibe forneceu um **HR: 0,54 (IC95%: 0,38-0,76)**; portanto, favorecendo bosutinibe com significância estatística e clínica (60). A SLP dos pacientes em relação ao tempo em meses pode ser observada na Figura 7.



**Figura 7.** Gráfico das curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão para a comparação bosutinibe versus nilotinibe após a realização de MAIC. Fonte: Estudo publicado por Cortes et al., (2019) (60).

#### 4.6.3 Resposta citogenética maior

A avaliação do desfecho RCM não demonstrou diferença significativa entre os grupos, sendo que para a comparação bosutinibe vs. dasatinibe foi apresentado um HR: 0,78 (IC95%: 0,53-1,16) e para comparação bosutinibe vs. nilotinibe foi identificado um HR: 0,98 (IC95%: 0,71-1,35) (60).

#### 4.6.4 Outros desfechos

O estudo de Cortes et al., (2019) (60) não avaliou os seguintes desfechos de interesse deste PTC: SLE, RMM, RCC, EAs não graves e EAs graves. Portanto, não é possível comparar a segurança das intervenções avaliadas, bem com os outros desfechos de menor relevância clínica ou desfechos secundários.



#### 4.7 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência da RS com MAIC de Cortes et al., (2019) (60) foi analisada por meio do sistema GRADE, considerando a revisão sistemática com MAIC como fonte da evidência. Para avaliar a qualidade da evidência da revisão sistemática com MAIC foram realizadas as análises para as comparações bosutinibe vs. dasatinibe e bosutinibe vs. nilotinibe. Nesta abordagem, foi considerado que a qualidade da evidência iniciaria como alta qualidade, pois os estudos primários que geraram os resultados dos desfechos foram analisados pela ferramenta RoB 2 (53) e ROBINS-I (54), como recomendado pelo sistema GRADE.

A qualidade da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos avaliados (SG, SLP e RCM), sendo que a qualidade da evidência foi rebaixada para os seguintes domínios: risco de viés, evidência indireta e imprecisão (com exceção do desfecho SLP que não foi rebaixado para este domínio para as duas comparações avaliadas) (60).

O Quadro 6 apresenta um resumo da qualidade da evidência para os desfechos de interesse avaliados na revisão sistemática de Cortes et al., (2019) (60). Além disso, o quadro sumário da evidência com a classificação dos desfechos e as justificativas de rebaixamento da evidência pode ser observado no Anexo 6.

**Quadro 6.** Resumo da qualidade da evidência pela abordagem GRADE considerando a revisão sistemática com MAIC.

<b>Desfechos</b>	<b>Bosutinibe vs. dasatinibe</b>	<b>Bosutinibe vs. nilotinibe</b>
Sobrevida global	⊕○○○ Muito baixa	⊕○○○ Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	⊕○○○ Muito baixa	⊕○○○ Muito baixa
Resposta citogenética maior	⊕○○○ Muito baixa	⊕○○○ Muito baixa

#### 4.8 Síntese dos resultados

O Quadro 7 mostra, resumidamente, a síntese dos resultados de eficácia entre bosutinibe vs. dasatinibe (60). Já o Quadro 8 demonstra a síntese dos resultados do bosutinibe vs. nilotinibe (60). Todos os estudos foram avaliados no contexto da população-alvo do presente PTC, ou seja, pacientes adultos com LMC Ph+ na FC, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, a partir dos resultados apresentados anteriormente na síntese narrativa da revisão sistemática com MAIC publicada por Cortes et al., (2019) (60).

**Quadro 7.** Resultados dos desfechos avaliados pelo estudo de Cortes et al., (2019) (60) considerando a comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe.

Fonte	Desfechos	Tamanho do efeito	Qualidade da evidência (GRADE)	Direção do efeito
Cortes et al., (2019) (60).	Primário: SG	HR: 0,82 (IC95%: 0,54-1,26)	⊕○○○ Muito baixa	NS
	Primário: SLP	HR: 0,63 (IC95%: 0,44-0,90)	⊕○○○ Muito baixa	Favorece o bosutinibe
	Secundário: RCM	HR: 0,78 (IC95%: 0,53-1,16)	⊕○○○ Muito baixa	NS

**Abreviações:** IC, intervalo de confiança; NS, não significativo; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; RCM, resposta citogenética maior.

**Quadro 8.** Resultados dos desfechos avaliados pelo estudo de Cortes et al., (2019) (60) considerando a comparação entre bosutinibe vs. nilotinibe.

Fonte	Desfechos	Tamanho do efeito	Qualidade da evidência (GRADE)	Direção do efeito
Cortes et al., (2019) (60).	Primário: SG	HR: 0,72 (IC95%: 0,46-1,13)	⊕○○○ Muito baixa	NS
	Primário: SLP	HR: 0,54 (IC95%: 0,38- 0,76)	⊕○○○ Muito baixa	Favorece o bosutinibe
	Secundário: RCM	HR: 0,98 (IC95%: 0,71-1,35)	⊕○○○ Muito baixa	NS

**Abreviações:** IC, intervalo de confiança; NS, não significativo; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; RCM, resposta citogenética maior.

## 4.9 Discussão

O presente PTC identificou que a principal fonte de evidência sobre a eficácia do tratamento de segunda linha com bosutinibe comparado ao dasatinibe e nilotinibe em pacientes com LMC Ph+ é o estudo de revisão sistemática com MAIC publicado por Cortes et al., (2019) (60).

A revisão sistemática com MAIC identificou que não houve diferença entre as comparações bosutinibe vs. dasatinibe e bosutinibe vs. nilotinibe em relação aos desfechos SG e RCM; porém, em relação ao desfecho SLP, o bosutinibe apresentou uma probabilidade significativamente menor de apresentar um evento de morte ou progressão quando comparado ao dasatinibe ou ao nilotinibe. Conforme relatado no método, para mensurar a significância clínica, foram usados os *cutoffs* clínicos da escala de avaliação da magnitude do benefício clínico de desfechos relevantes para oncologia da ESMO (45) para os desfechos de SG e SLP. Nesse sentido, considerando apenas o critério de análise do benefício relativo do bosutinibe para SLP, o desfecho primário atingiu o limiar de benefício clínico quando comparado ao dasatinibe e ao nilotinibe. Apesar do desfecho SG não ter apresentado diferença estatística entre as intervenções avaliadas (limite superior de 1,13), é possível observar que o limite inferior do IC95% do HR também atingiu o limiar de benefício clínico para a intervenção bosutinibe, ou seja, um limite inferior de 0,46 (60). Em outras palavras, o desfecho de SLP atingiu a significância estatística e a significância clínica. Já para a SG, o desfecho atingiu a significância clínica no limite inferior do IC95% do HR, mas sem significância estatística.

Os sintomas mais frequentes da LMC Ph+ são fadiga, anorexia, desconforto abdominal, perda de peso e transpiração excessiva; porém, se não tratado, o paciente pode progredir para FA ou FB, podendo apresentar citopenia, infecções, sangramento, falência de órgãos e morte (68). Por isso é extremamente importante controlar a progressão da doença. Neste sentido, o PTC demonstrou resultados relevantes que indicam que o bosutinibe é superior estatisticamente e clinicamente ao dasatinibe e ao nilotinibe no desfecho SLP (60). O uso do imatinibe em primeira linha e de outros medicamentos inibidores de tirosina quinase em segunda linha (isto é, bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe), com resistência ou intolerância ao imatinibe, juntamente com transplante alogênico de células-tronco, contribuíram para que a expectativa de vida de pacientes com LMC se aproximasse da expectativa de vida da população em geral (69); portanto, além do desfecho de SG, a SLP é um desfecho clinicamente relevante e importante para avaliar o impacto da doença nos pacientes. Em outras palavras, evitar a progressão dos pacientes com LMC na FC para FA ou FB tem um significado clínico

importantíssimo. Consequentemente, os achados do presente PTC demonstraram que o bosutinibe reduziu o risco de progressão da doença em comparação aos dois tratamentos disponíveis atualmente no SUS, ou seja, dasatinibe e nilotinibe.

O estudo de Cortes et al., (2019) (60) apresentou uma confiança nos resultados criticamente baixa segundo a avaliação da qualidade metodológica realizada pelo AMSTAR-2 (59) e muito baixa qualidade da evidência para todos os desfechos avaliados de acordo com a abordagem GRADE (54, 58). Além disso, é importante destacar que os três ensaios clínicos (61, 64, 66) fonte para a análise da MAIC, não possuem comparadores. Consequentemente, apresentaram limitações metodológicas importantes, sendo que o estudo do dasatinibe foi julgado como algumas preocupações para o risco de viés de acordo com a ferramenta RoB 2 (53) para os desfechos de interesse deste PTC, e o estudo de nilotinibe e bosutinibe foram julgados como risco de viés crítico pela ferramenta ROBINS-I (54), apesar de ter sido identificado pela ferramenta da JBI para séries de casos (55) que é plausível utilizar os dados como fonte de evidência para tomada de decisão.

A análise de MAIC visa reduzir as diferenças observadas entre os ensaios clínicos individuais sem comparadores, bem como fornecer estimativas entre os estudos. Isto é, fornecer aos tomadores de decisão, resultados de evidências comparativas, mesmo com estudos sem comparadores. Apesar das limitações existentes, este tipo de análise tem sido utilizada como fonte de evidência para tomada de decisão (70, 71). Muresan et al., (2018) (72) avaliaram oito submissões de avaliações de tecnologias para câncer em diferentes estágios que incluíram análises de MAIC e concluíram que este tipo de análise parece ser aceitável para tomada de decisão do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (72). Na análise do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) para o uso de bosutinibe no tratamento de LMC, os especialistas realizaram a recomendação do medicamento por meio de evidências de braço único e de MAIC, identificando que, provavelmente, não seria viável um estudo do tipo ECR no contexto de segunda linha de tratamento, sendo que um dos motivos considerados para esta constatação foi o número insuficiente de pacientes (73).

Apesar do estudo de Cortes et al., (2019) (60) não ter avaliado o desfecho de EA entre bosutinibe vs. dasatinibe e bosutinibe vs. nilotinibe, os resultados individuais de cada ensaio clínico do bosutinibe (48, 66, 67), dasatinibe (CA180-034/NCT00123474) (61-63) e do nilotinibe (NCT00109707) (64, 65) demonstram que as tecnologias são semelhantes em relação aos EAs mais comuns (p.e., náusea, vômito e rash).

Pontos fortes desse PTC, além da busca sensível na literatura, foi o processo rigoroso durante toda a revisão, incluindo a seleção dos estudos, extração de dados e avaliação do risco de viés realizados por dois avaliadores independentes. Além disso, o PTC seguiu as recomendações das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de PTC. De forma adicional, o presente PTC conseguiu avaliar os principais desfechos clínicos para LMC Ph+ (isto é, SG e SLP). Por fim, a avaliação da qualidade da evidência foi realizada de forma criteriosa usando a abordagem GRADE. Como limitações do presente PTC destacam-se: 1) não foi realizada uma atualização da análise da revisão sistemática com MAIC considerando possíveis novas evidências de estudos de braço único da literatura após a publicação da revisão sistemática de Cortes et al., (2019) (60). No entanto, os novos estudos encontrados na busca realizada do presente PTC também não permitiriam uma atualização da MAIC, pois tais estudos não possuem os mesmos critérios de inclusão dos três ensaios clínicos sem comparadores (24-26), incluídos na revisão sistemática de Cortes et al., 2019 (60), ou não avaliaram as três tecnologias de interesse (74, 75); 2) apesar da busca realizada ser sensível, não foi possível avaliar todos os desfechos priorizados na pergunta de pesquisa PICOS (isto é, SLE, RMM, RCC, EAs não graves e EAs graves), pois a literatura disponível não avaliou tais desfechos. De todo modo, os desfechos com relevância clínica foram avaliados (SLP e SG).

Em síntese, a incorporação do bosutinibe traz vantagens ao Sistema Único de Saúde (SUS), provendo mais uma opção no leque terapêutico para os pacientes, além de possibilitar a ampliação de competidores no contexto do sistema público de saúde.

## 5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologias nas seguintes organizações internacionais: CADTH, NICE, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Austrália) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia). Os resultados demonstraram que estas agências recomendam a utilização de bosutinibe como tratamento de segunda linha de pacientes com LMC PH+ com resistência ou intolerância a imatinibe, conforme descrito abaixo (73, 76-79).

### 5.1 CADTH

Em 21 de abril de 2015 foi publicada a recomendação da agência CADTH a respeito do uso do bosutinibe para LMC. A recomendação foi baseada nos benefícios clínicos identificados por uma revisão sistemática que incluiu o ensaio clínico de fase I/II do bosutinibe (NCT00261846) como fonte de evidência, além da análise econômica, avaliação dos valores baseados nos pacientes e pela viabilidade de adoção da terapia. O bosutinibe foi recomendado para o tratamento de segunda linha de pacientes com LMC Ph+ em FA ou FB com resistência ou intolerância a terapia prévia por inibidores de tirosina quinase, e para aqueles pacientes cujo tratamento subsequente de imatinibe, nilotinibe e dasatinibe não era clinicamente apropriado. Além disso, o comitê de especialistas recomendou um financiamento condicional do bosutinibe relacionado a melhoria da relação custo-efetividade a um nível aceitável e a pacientes que tivessem boa performance funcional (73).

Em 2019, a agência reavaliou as evidências sobre eficácia e segurança do bosutinibe por meio das novas publicações do estudo NCT00261846 (80) e de novos estudos publicados (como por exemplo: NCT00811070 (81); revisão sistemática com MAIC (60), relatando que os estudos apontam que há evidências suficientes para suportar a expansão de indicação do bosutinibe para o tratamento de segunda linha de pacientes com LMC Ph+ em FA ou FB com resistência ou intolerância a terapia por inibidores de tirosina quinase prévia, sem que fosse necessário a limitação a pacientes aos quais o tratamento subsequente com imatinibe, nilotinibe ou dasatinibe não fosse clinicamente apropriado (77). Os especialistas notaram que as taxas de RCM, de RCC e de RMM são similares às obtidas com dasatinibe e nilotinibe, com uma taxa comparável de descontinuação devido a toxicidade, tendo, portanto, colocado o bosutinibe no

mesmo patamar dos comparadores de interesse do atual PTC em termos de nível de recomendação (77).

## **5.2 NICE**

O NICE recomenda o uso de bosutinibe em pacientes adultos com LMC Ph+ em FA ou FB, quando forem apresentados os três critérios a seguir:

- 1) Pacientes tiverem sido tratados previamente com um ou mais inibidores de tirosina quinase.
- 2) Os medicamentos imatinibe, nilotinibe e dasatinibe não forem consideradas opções apropriadas de tratamentos.
- 3) Empresa fornecesse bosutinibe com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente (conforme revisado em 2016).

A recomendação é baseada na efetividade clínica apresentada no estudo NCT00261846 (80). A dose de bosutinibe recomendada é de 500 mg uma vez ao dia administrado de forma oral. Segundo a agência, a dose pode ser aumentada para 600 mg se não houver uma resposta hematológica completa até oito semanas ou uma RCC até 12 semanas de tratamento (76).

## **5.3 PBAC**

O uso de bosutinibe no tratamento de pacientes com LMC não foi avaliado até o momento para incorporação pela agência PBAC. A última atualização sobre o tratamento dessa população é de 2019 e inclui as seguintes terapias: imatinibe, dasatinibe, nilotinibe e ponatinibe (79).

## **5.4 SMC**

O uso de bosutinibe foi recomendado pelo Serviço Nacional de Saúde da Escócia para uso em pacientes adultos com LMC PH+ em FC, FA e FB previamente tratados com um ou mais inibidores de tirosina quinase e para quais o imatinibe, nilotinibe ou dasatinibe não são consideradas opções de tratamento adequadas(78).

## 6 MÉTODOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 6.1 Apresentação e objetivo

A partir desses resultados de eficácia obtidos por meio de RS com MAIC, apresentados nas seções 0 e 4, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade (ACU) para avaliar os custos e as consequências do uso do bosutinibe em comparação às duas outras terapias disponíveis na cobertura obrigatória pelo SUS (isto é, dasatinibe e nilotinibe) no tratamento, em segunda linha, da LMC Ph+. O modelo foi desenvolvido seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (81) e da checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards Task Force Report* da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (82).

Com base nesses resultados, foi elaborada uma ACU, utilizando modelagem do tipo sobrevida particionada, no software Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem Visual Basic for Applications, com uma planilha padronizada. Esse tipo de modelagem é particularmente útil no contexto da oncologia, em situações em que há disponibilidade de curvas de SLP e SG provenientes de estudos clínicos. O Quadro 9 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste documento.

**Quadro 9.** Características da avaliação de custo-utilidade do bosutinibe para o tratamento, em segunda linha, da leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo.

<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com LMC Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Bosutinibe em monoterapia
<b>Comparadores</b>	Dasatinibe ou nilotinibe, ambos em monoterapia
<b>Horizonte temporal</b>	20 anos
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ganhos (AVG) Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e desfechos
<b>Estimativa dos custos</b>	Macrocusteio ( <i>top-down</i> ) Médicos diretos (medicamentos, acompanhamento pré e pós-progressão e morte).
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Tipo de modelo</b>	Avaliação de custo-utilidade
<b>Tipo de modelagem</b>	Modelo de sobrevida particionada
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística e probabilística



<b>Premissas do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado do paciente (livre de progressão, progressão e morte) em cada estratégia em comparação é definido pelas curvas de SLP e SG da revisão sistemática com <i>matching-adjusted treatment indirect comparison</i> publicada por Cortes <i>et al.</i>, (2019) (60), com ajuste paramétrico para extrapolação da curva de SG e SLP</li> <li>• Ciclos de 1 mês</li> <li>• Consumo de tratamento ao longo do tempo em segunda linha a partir das curvas, considerando estudos de mundo real.</li> <li>• Os eventos adversos têm impacto nos custos computados pelo modelo, sem influenciar as utilidades dos estados de saúde.</li> <li>• O modelo adota a mesma curva de tempo até descontinuação para bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe.</li> <li>• Após a progressão, é pressuposta a interrupção do tratamento de segunda linha, e progressão para a terceira linha de tratamento.</li> <li>• Para os pacientes que migrariam para uma terceira linha terapêutica, considerou-se reembolso mensal fixo de acordo com o procedimento compatível para a terceira linha de tratamento da LMC.</li> <li>• O modelo define que todos os pacientes estariam recebendo terceira linha de tratamento ao logo do tempo que estão em progressão.</li> </ul>
----------------------------	--

## 6.2 Método

### 6.2.1 População-alvo

Utilizou-se, como base, a população derivada da RS com MAIC, conduzido por Cortes *et al.*, (2019) (60), detalhes apresentados na seção 4.2.1. Com esta evidência, o paciente médio em tratamento com bosutinibe incluído na ACU tem as mesmas características basais e de doença em relação ao paciente médio no respectivo grupo controle. Sendo assim, a coorte hipotética de pacientes do modelo têm as características basais médias e os desfechos da população ajustada das análises da RS com MAIC (60), resultando em uma coorte hipotética de pacientes com LMC Ph+, que na comparação com dasatinibe, tem idade mediana de 56 anos, com 50% de homens, 55 meses de duração da LMC desde o diagnóstico, e 6% de transplante prévio de medula óssea. No caso da comparação de bosutinibe com nilotinibe, a idade mediana foi 58 anos, com 58 meses de duração da LMC desde o diagnóstico, e proporção entre resistência e intolerância ao imatinibe de 70%/30%. Foram incluídas apenas as variáveis modificadoras de efeito descritas nos ECRs de dasatinibe e nilotinibe (61, 62, 64, 83), e que também estavam disponíveis nos dados individuais dos pacientes do ECR do bosutinibe (66).

### 6.2.2 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de

Prevenção e Combate ao Câncer sob coordenação nacional da Secretaria de Atenção Especializada do Ministério da Saúde.

### 6.2.3 Intervenção

Conforme a pergunta de pesquisa apresentada no PTC (seção 3.3), a intervenção considerada na análise foi o uso de bosutinibe em monoterapia, na posologia de 500mg ao dia, por paciente, para uso contínuo.

### 6.2.4 Comparadores

Os comparadores utilizados foram os medicamentos incorporados no SUS para o tratamento da LMC, conforme abaixo descrito:

- a) nilotinibe em monoterapia, na dose de 400mg duas vezes ao dia ou 800mg ao dia;
- b) dasatinibe em monoterapia, na dose de 100mg ao dia.

A escolha dos comparadores, conforme detalhada também no PTC (seção 3.4.3), se dá especialmente pelo fato de serem essas as terapias hoje disponíveis no SUS para a população-alvo da presente proposta, isto é, para o tratamento da LMC Ph+.

### 6.2.5 Desfechos considerados – medidas de custo e efetividade

Os desfechos clínicos considerados foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life years* – QALY) e anos de vida ganhos (AVG), sendo estimadas as razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) para bosutinibe em comparação ao nilotinibe, e para bosutinibe em comparação ao dasatinibe (Equação 1).

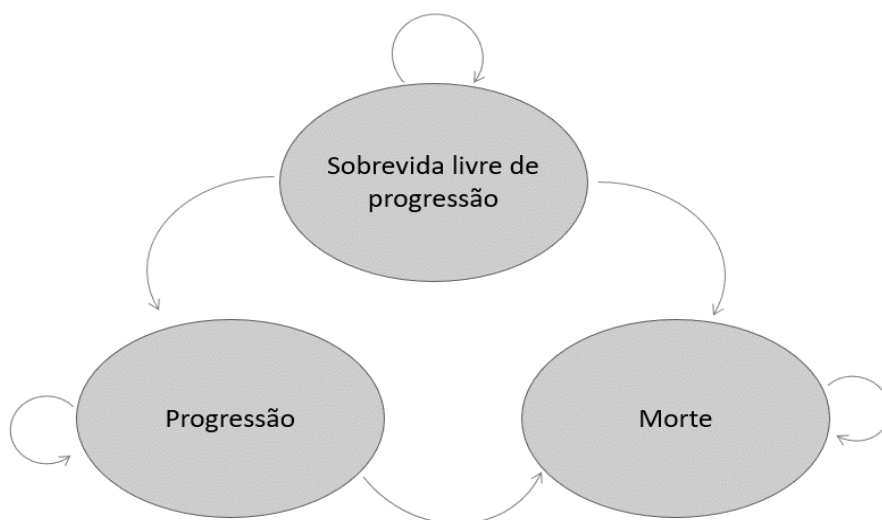
$$RCEI = \frac{Custo_{bosutinibe} - Custo_{nilotinibe}}{Efetividade_{bosutinibe} - Efetividade_{nilotinibe}}$$

$$RCEI = \frac{Custo_{bosutinibe} - Custo_{dasatinibe}}{Efetividade_{bosutinibe} - Efetividade_{dasatinibe}}$$

**Equação 1.** Definição da fórmula utilizada para o cálculo da RCEI nas comparações entre bosutinibe vs. nilotinibe e bosutinibe vs. dasatinibe.

### 6.2.6 Estrutura do modelo econômico

A ACU foi construída com um modelo de sobrevida particionada e em ciclos mensais. O modelo é composto por três estados de saúde excludentes entre os quais os membros da coorte hipotética podem transitar: livre de progressão, progressão e morte. Para a montagem da estrutura de sobrevida particionada, foram utilizadas as curvas de SLP e SG da RS com MAIC (60), para a determinação da fração de pacientes em cada estado de saúde ao longo do tempo. A Figura 8 apresenta uma representação esquemática do modelo desenvolvido.



**Figura 8.** Diagrama do modelo de sobrevida particionada.

Os pacientes iniciam no modelo recebendo um dos tratamentos em avaliação (bosutinibe, nilotinibe ou dasatinibe). Cada um dos dois tratamentos utilizados no grupo comparador (nilotinibe ou dasatinibe) são analisados separadamente contra bosutinibe.

A abordagem de sobrevida particionada não calcula diretamente a transição entre os estados de saúde, mas divide (particiona) a população modelada nos estados de saúde do modelo. O método postula que, em cada ponto do tempo, a proporção de paciente na curva SLP está no estado livre de progressão, a proporção de pacientes que não está na curva de SG está em óbito e a diferença entre esses dois grupos está no estado de progressão. A transição entre os três estados de saúde, portanto, se dá a partir das curvas de SG e SLP (Equação 2).

$$SLP = PSLP(t)$$

$$Morte = 1 - PSG(t)$$

$$DPr = PSG(t) - PSLP(t)$$

**Equação 2.** Definição geral de um modelo de sobrevida particionada.

Onde  $PSLP(t)$  representa a proporção de pacientes em SLP no tempo  $t$  e  $PSG(t)$  a proporção de pacientes vivos no tempo  $t$ . A proporção de pacientes em DPr é extrapolada através da diferença da proporção de pacientes vivos e em SLP.

### **6.2.7 Horizonte temporal**

O horizonte temporal adotado no caso base e análises de sensibilidade foi de 20 anos. Conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (81), o horizonte foi escolhido por refletir a história natural da LMC, visto que o objetivo do tratamento é manter os pacientes na FC da doença.

### **6.2.8 Taxa de desconto**

Conforme as Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (81), foi aplicada taxa de desconto de 5% para os custos e os desfechos.

### **6.2.9 Fonte de dados e parâmetros de efetividade**

#### **6.2.9.1 Sobrevida livre de progressão**

Os dados de efetividade utilizados no modelo foram previamente descritos na seção 0. A curva de SLP do bosutinibe provém da RS com MAIC publicada por Cortes *et al.*, (2019) (60). As curvas de SLP do dasatinibe e nilotinibe são as mesmas dos estudos clínicos originais (61, 62, 64, 83), reproduzindo a metodologia usada no estudo de Cortes *et al.*, (2019) (60).

A curva de SLP dos pacientes em uso de nilotinibe e a SLP reponderada dos pacientes em uso de bosutinibe, obtida da RS com MAIC, foram apresentadas na Figura 7, na seção 4.6.2 (60). Visualmente, pacientes em uso de bosutinibe têm maior SLP do que pacientes em uso de nilotinibe, com significância estatística e clínica (HR: 0,54; IC95%: 0,38 - 0,76) (60). A Figura 5 apresentada na seção 4.6.2, mostra as curvas de SLP de pacientes em uso de dasatinibe, e a SLP reponderada dos pacientes em uso de bosutinibe, obtida pela RS com MAIC (60). Embora, inicialmente, as curvas tenham discreto cruzamento, ao se aproximar o final do seguimento, visualmente, pacientes em uso

de bosutinibe têm maior SLP do que pacientes em uso de dasatinibe, com significância estatística e clínica (HR: 0,63; IC95%: 0,44 - 0,90) (60).

A partir das curvas descritas acima, a SLP foi extrapolada através da obtenção de curvas paramétricas. Para a estimativa do melhor ajuste paramétrico, foram testadas diversas distribuições paramétricas utilizando dados do estudo de Cortes et al., (2019) (60): Weibull, log-normal, log-logística, exponencial e Gompertz. As distribuições foram então comparadas pelo critério de informação de Akaike (*Akaike Information Criteria – AIC*), conforme apresentado no Quadro 10, sendo que a curva log-normal teve o melhor ajuste, tanto na comparação bosutinibe-nilotinibe, como na comparação bosutinibe-dasatinibe (Quadro 11), sendo então utilizada para as análises (60). As curvas para o bosutinibe foram construídas a partir dos dados individuais dos pacientes; enquanto para os comparadores, as curvas foram obtidas a partir da digitalização das curvas da MAIC para os desfechos de SG e SLP utilizando-se o software *xyExtract Graph Digitizer*. Todas as distribuições estão apresentadas no formato de figuras no Anexo 7.

**Quadro 10.** Comparação das curvas paramétricas pelo critério Akaike para sobrevida livre de progressão.

Comparações	Função paramétrica	Critério de informação de Akaike
<b>Bosutinibe vs. nilotinibe</b>	Weibull	1834,028
	Log-normal	1815,445
	Log- logística	1826,033
	Exponencial	1834,426
	Gompertz	1821,118
<b>Bosutinibe vs. dasatinibe</b>	Weibull	1510,346
	Log-normal	1500,238
	Log- logística	1506,533
	Exponencial	1508,729
	Gompertz	1504,777

**Quadro 11.** Parâmetros das distribuições escolhidas (log-normal) para as curvas de sobrevida livre de progressão.

Comparação	Intercepto	Escala
<b>Bosutinibe vs. nilotinibe</b>	4,911	0,553
<b>Bosutinibe vs. dasatinibe</b>	4,854	0,501

A Figura 9 apresenta as curvas paramétricas resultantes de SLP para a comparação de bosutinibe vs. nilotinibe, e a Figura 10 apresenta as curvas paramétricas resultantes para a comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe. As demais distribuições estão apresentadas no Anexo 7.

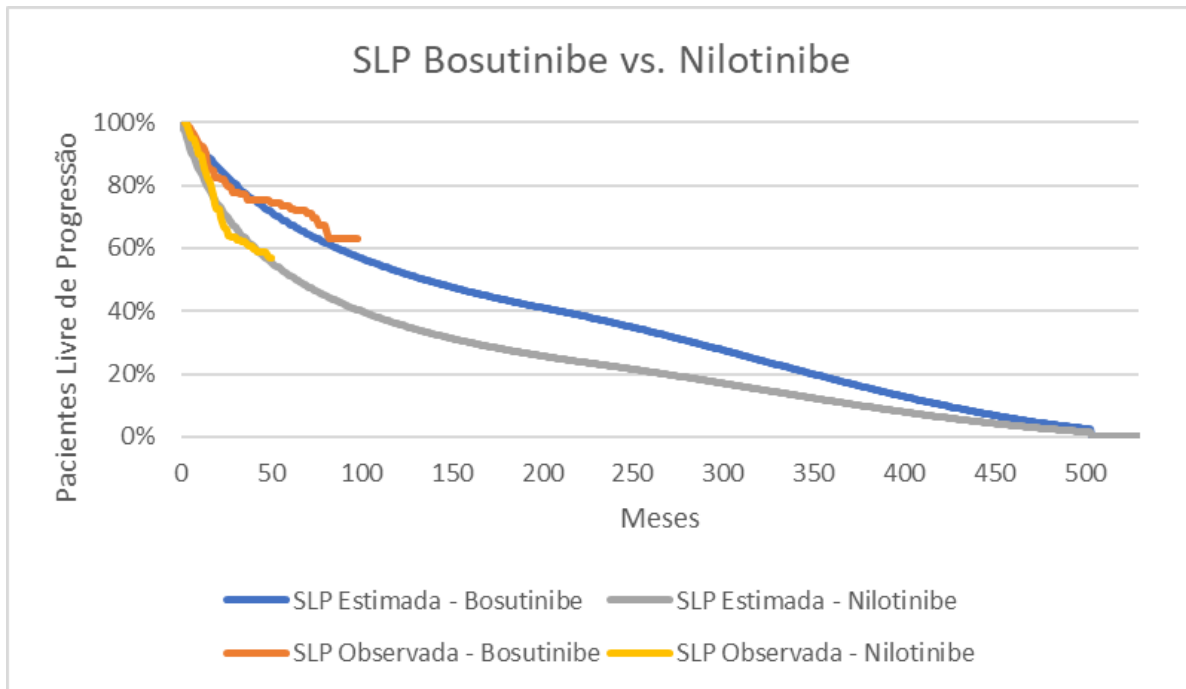


Figura 9. Curvas paramétricas log-normal de sobrevida livre de progressão na comparação entre bosutinibe vs. nilotinibe.

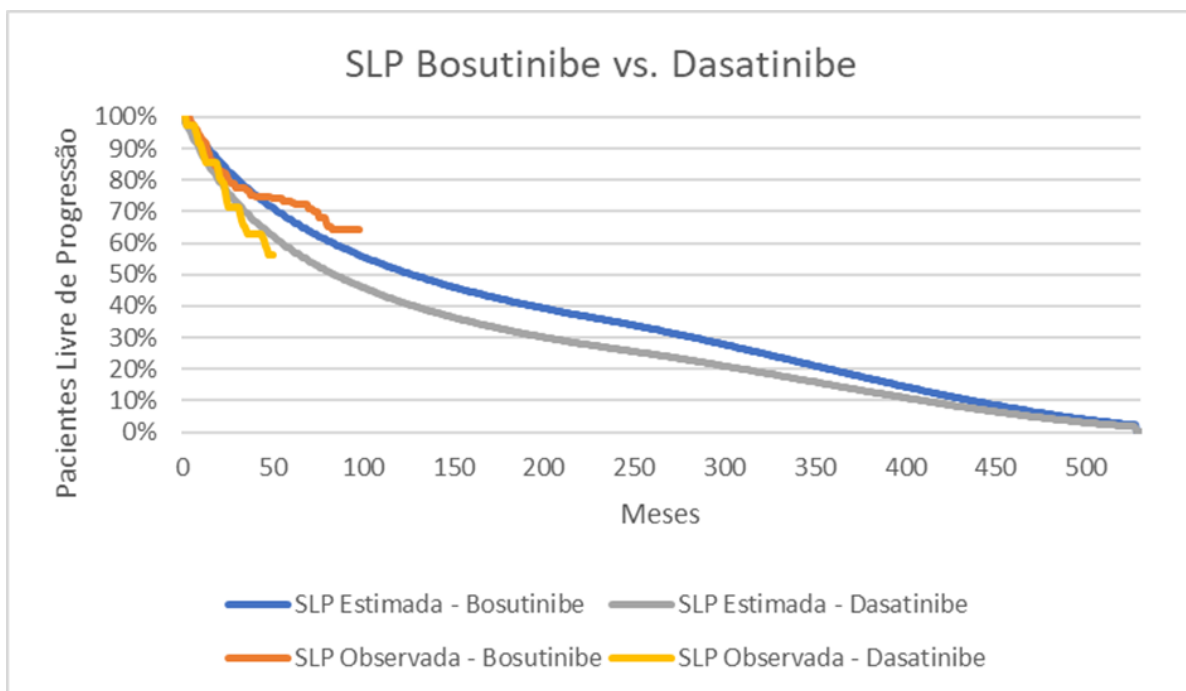


Figura 10. Curvas paramétricas log-normal de sobrevida livre de progressão na comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe.

### 6.2.9.2 Sobrevida global

A curva de SG do bosutinibe provém da RS com MAIC publicada por Cortes *et al.*, (2019) (60). As curvas de SG do dasatinibe e nilotinibe são as mesmas dos estudos clínicos originais (61, 62, 64, 83), reproduzindo a metodologia usada no estudo de Cortes *et al.*, (2019) (60).

A Figura 4, apresentada na seção 4.6.1, apresenta as curvas de SG de pacientes em uso de nilotinibe, e a SG reponderada dos pacientes em uso de bosutinibe, obtida pela RS com MAIC. As curvas são inicialmente próximas, mas próximo ao final do seguimento, pacientes em uso de bosutinibe têm visualmente maior SG do que pacientes em uso de nilotinibe, embora a diferença não seja estatisticamente significativa (60). A Figura 3, apresentada na seção 4.6.1, apresenta as curvas de SG de pacientes em uso de dasatinibe, e a SG reponderada dos pacientes em uso de bosutinibe, obtida pela RS com MAIC. Inicialmente as curvas se cruzam, mas ao se aproximar o final do seguimento, pacientes em uso de bosutinibe visualmente têm maior SG do que pacientes em uso de dasatinibe, embora a diferença não seja estatisticamente significativa (60).

A partir das curvas descritas acima, a SG foi extrapolada através da obtenção de curvas paramétricas. Para a estimativa do melhor ajuste paramétrico, foram testadas diversas distribuições paramétricas utilizando dados do estudo de Cortes *et al.*, (2019) (60): Weibull, log-normal, log-logística, exponencial e Gompertz. As distribuições foram então comparadas pelo AIC, conforme apresentado no Quadro 12, sendo que a curva log-normal teve o melhor ajuste, tanto na comparação bosutinibe-nilotinibe, como na comparação bosutinibe-dasatinibe (Quadro 13), sendo então utilizada para as análises. As curvas para o bosutinibe foram construídas a partir dos dados individuais dos pacientes; enquanto para os comparadores, as curvas foram obtidas a partir da digitalização das curvas da MAIC para os desfechos de SG e SLP utilizando-se o software *xyExtract Graph Digitizer*. Todas as distribuições estão apresentadas no formato de figuras no Anexo 7.

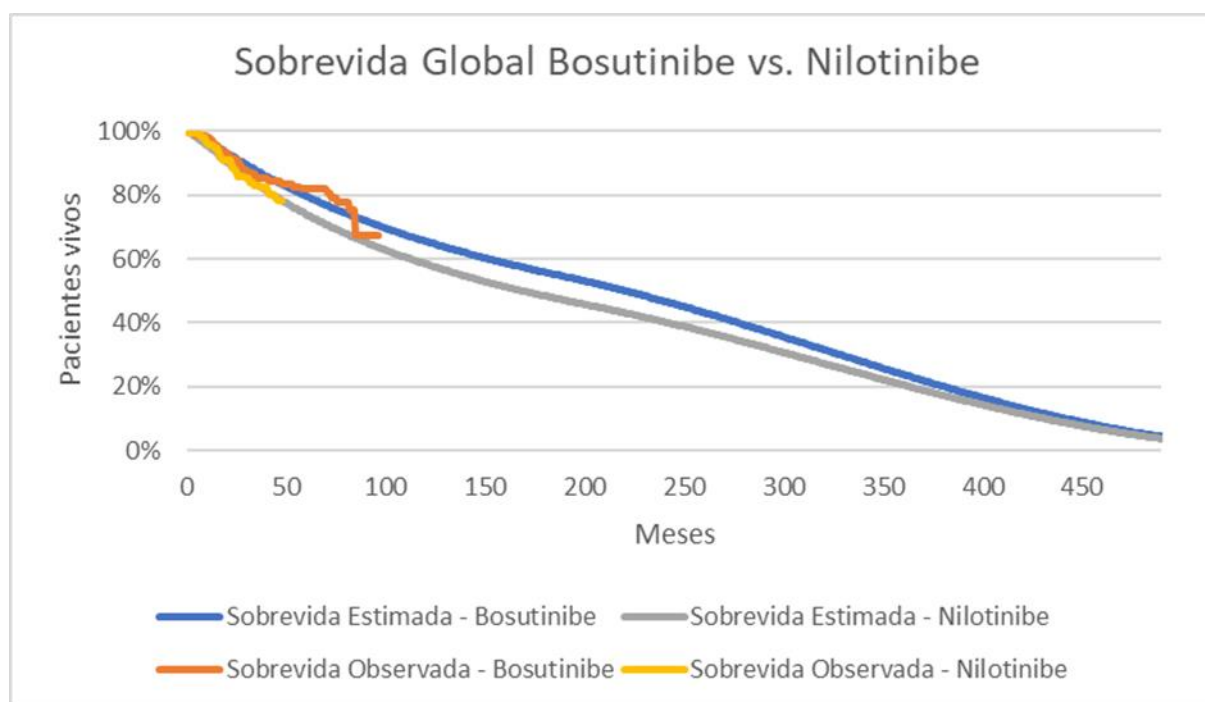
**Quadro 12.** Comparação das curvas paramétricas pelo critério Akaike para sobrevida global.

Comparações	Função paramétrica	Critério de informação de Akaike
<b>Bosutinibe vs. nilotinibe</b>	Weibull	1109,463
	Log-normal	1103,615
	Log- logística	1108,006
	Exponencial	1110,187
	Gompertz	1112,113
<b>Bosutinibe vs. dasatinibe</b>	Weibull	1136,059
	Log-normal	1131,886
	Log- logística	1134,977
	Exponencial	1136,408
	Gompertz	1138,125

**Quadro 13.** Parâmetros das distribuições escolhidas (log-normal) para as curvas de sobrevida global.

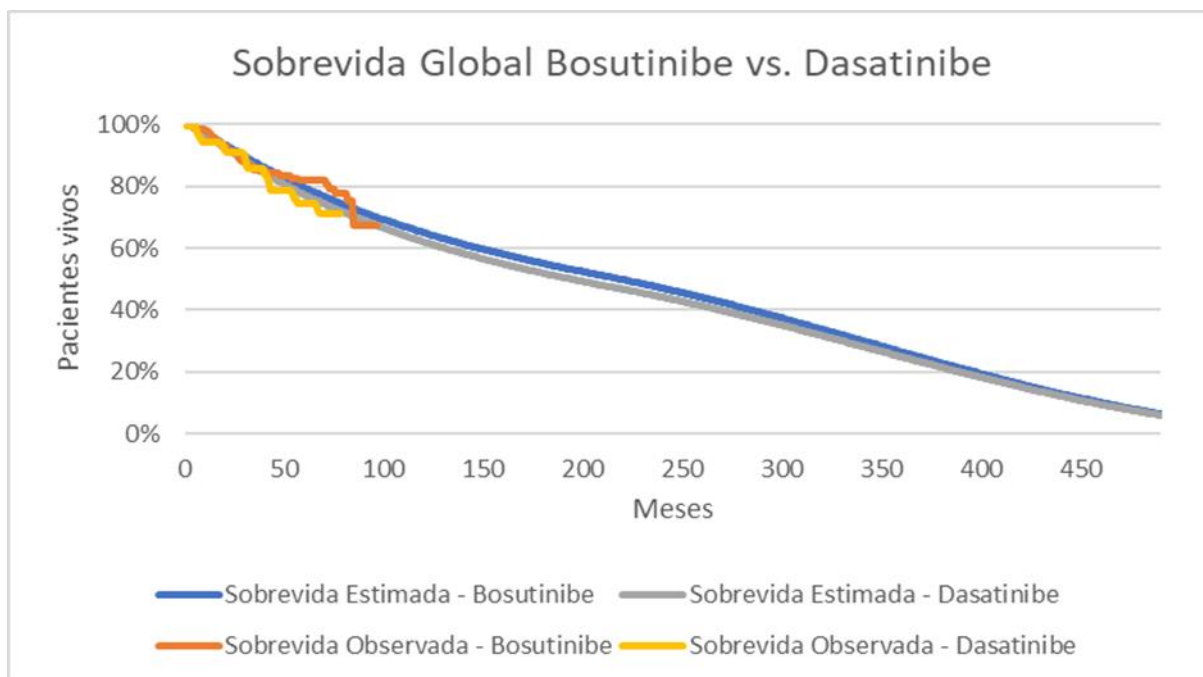
Comparação	Intercepto	Escala
Bosutinibe vs. nilotinibe	5,434	0,464
Bosutinibe vs. dasatinibe	5,395	0,439

A Figura 11 apresenta as curvas paramétricas resultantes de SG para a comparação de bosutinibe vs. nilotinibe, e a Figura 12 apresenta as curvas paramétricas resultantes para a comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe. As demais distribuições estão apresentadas no Anexo 7.



**Figura 11.** Curvas paramétricas log-normal de sobrevida global na comparação entre bosutinibe vs. Nilotinibe.





**Figura 12.** Curvas paramétricas log-normal de sobrevida global na comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe.

### 6.2.9.3 Dados de utilidade (*utility*)

Os dados de utilidade (*utility*) são usados no modelo para o cálculo dos desfechos de QALYs, que representam um fator de qualidade de vida em uma escala que parte do 0 (zero), equivalente a morte, indo até o 1 (um), que representa um indivíduo em pleno estado de saúde.

Foi realizada revisão rápida da literatura, em busca de publicações contendo dados de utilidade para populações de pacientes com LMC, com preferência para o contexto brasileiro. Os métodos da revisão rápida estão descritos no Anexo 8. Foi incluído apenas um estudo (10), descrito brevemente a seguir.

O estudo de Szabo et al., (2010) (84) utilizou definições de estados de saúde relacionados a LMC, derivados do instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida (EQ-5D-3L), e ajustados através de revisões por especialistas em hematologia. Indivíduos da população geral foram recrutados através de anúncios de jornal, com a inclusão de 353 indivíduos dos Estados Unidos da América, Reino Unido, Canadá e Austrália. Foram então conduzidas entrevistas estruturadas com estes indivíduos, e, através da metodologia *time trade-off*, calculados os valores de utilidades para cada um dos estados definidos *a priori*, conforme mostrado no Quadro 14.

**Quadro 14.** Valores de utilidades obtidos por meio de revisão rápida da literatura.

<b>Estado</b>	<b>Utilidade</b>
Fase crônica com resposta	0,840
Fase crônica sem resposta	0,660
Fase acelerada com resposta	0,700
Fase acelerada sem resposta	0,440
Fase blástica com resposta	0,460
Fase blástica sem resposta	0,210
<b>Interrupção do tratamento por efeito adverso grave</b>	0,440

Neste estudo em particular, há a vantagem adicional de que os dados foram obtidos no contexto de vários países, tornando os valores potencialmente mais relevantes para a população brasileira, para a qual não há atualmente dados diretos de utilidade. Vale salientar que a referência selecionada foi a mesma utilizada por diversos estudos de ACU de inibidores de tirosina quinase para LMC localizados na literatura internacional (85-88), assim como foi a referência empregada no único estudo de custo-efetividade a respeito da segunda linha de tratamento da LMC localizado na literatura brasileira (89).

Para os cálculos das utilidades usadas no modelo, baseado nas informações disponíveis em Szabo et al., (2010) (84), foi presumido que pacientes em SLP têm a mesma utilidade de pacientes em LMC Ph+ na FC com resposta (0,840) (Quadro 14). Para a utilidade no estado de pós-progressão, foram realizados três cenários. Para a estimativa pontual da pós-progressão, foi calculada a média aritmética simples dos demais cinco estados do Quadro 14, isto é, FC sem resposta (0,660), FA com resposta (0,700), FA sem resposta (0,440), FB com resposta (0,460) e FB sem resposta (0,210). Assim, foi obtido o valor de utilidade de 0,494. Para o limite superior da pós-progressão, cenário mais conservador, utilizou-se apenas o valor de FC sem resposta (0,660), mesma abordagem utilizada por Araújo et al., (2014) (89), ao passo que para o limite inferior da pós-progressão, com maior gradiente entre os estados pré e pós-progressão, seguiu-se a abordagem do estudo de Muresan et al., (2021) (85), ou seja, o menor valor de utilidade encontrado na literatura, sendo usada a utilidade de 0,395. Assim, os dados de utilidade usados no modelo estão mostrados no Quadro 15.

**Quadro 15.** Valores de utilidades usados no modelo.

<b>Estado de saúde</b>	<b>Utilidade</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
Sobrevida livre de progressão	0,840	0,672	1,000
Doença em pós- progressão	0,494	0,395	0,660

#### 6.2.9.4 Risco de eventos adversos

A RS com MAIC não incluiu comparações para os três TKIs em termos de segurança (perfil de EA). Nesse sentido, é importante observar os achados de maior seguimento conduzidos com os três inibidores de tirosina quinase, especificamente, em segunda linha de tratamento, ou seja, na proposta de incorporação em avaliação.

O seguimento de sete anos conduzido com o dasatinibe 100mg/dia em pacientes com LMC em FC resistentes ou intolerantes ao imatinibe (6) confirmou os achados do ensaio clínico (3) e do seguimento anterior de seis anos (5), indicando uma incidência de derrame pleural de 28% (46/165), sendo 5% (8/165) de graus 3 e 4, sendo esse, o EA mais relevante do dasatinibe nesta linha de tratamento da LMC. A taxa geral de descontinuação do tratamento por EA foi de 24% (40/165) (6).

O seguimento de quatro anos conduzido com o nilotinibe 800mg/dia em pacientes com LMC em FC resistentes ou intolerantes ao tratamento prévio com um TKI (8) confirmou os achados do seguimento anterior de dois anos (2), ou seja, uma incidência <1% de trombocitopenia e neutropenia, não sendo observado nenhum caso novo de derrame pleural e nenhum EA de graus 3 e 4. A taxa geral de descontinuação do tratamento por EA foi de 17% (53/321) (2).

O seguimento de 10 anos conduzido com o bosutinibe 500mg/dia para a avaliação da eficácia e segurança no tratamento da LMC FC em longo prazo (17) mostraram que o medicamento mantém o perfil de segurança observado no seguimento de cinco anos (11). Os EAs graus 3 e 4 mais frequentes foram trombocitopenia (6%), neutropenia (2%) e aumento da alanina aminotransferase (2%). A taxa geral de descontinuação do tratamento por EA foi de 28% (17).

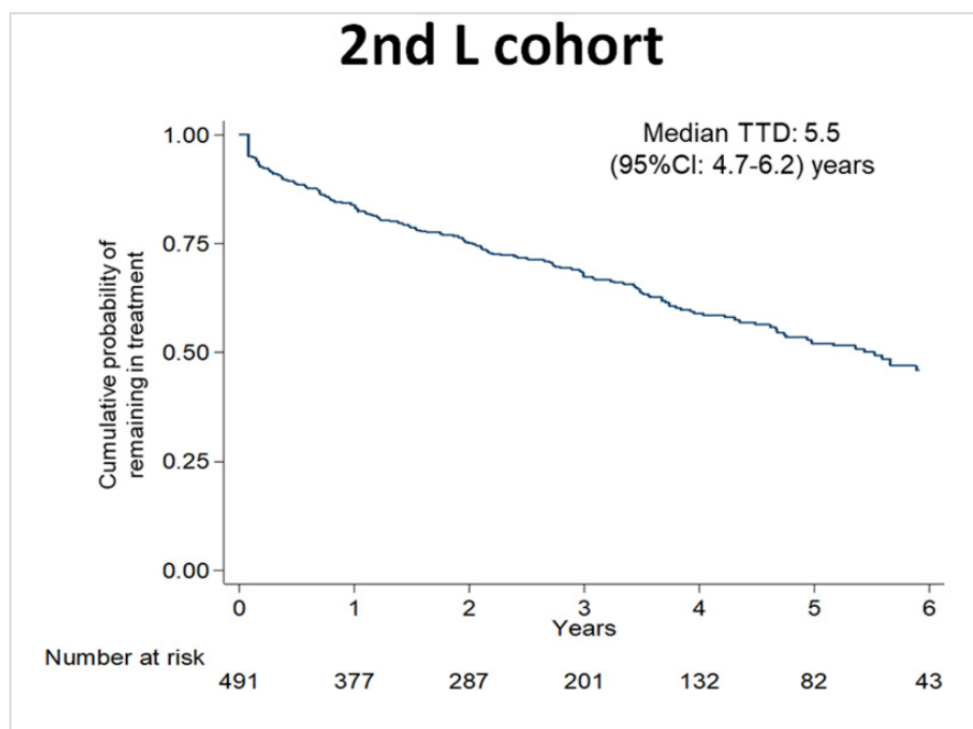
Esses dados de segurança de longo prazo mostram que o perfil de EA dos três TKI são muito semelhantes. Assim, foram considerados no modelo, apenas os eventos adversos (EAs) graus 3 ou maior e com frequência superior a 3% em pelo menos um dos tratamentos, visto serem esses os EAs de relevância clínica, segundo os especialistas consultados. A taxa de incidência dos EAs foi obtida a partir da revisão dos dados dos estudos de maior seguimento para os três medicamentos incluídos no modelo, ou seja, nilotinibe (64), dasatinibe (61) e bosutinibe (66), sendo que tais estudos foram aqueles utilizados para a construção da RS com MAIC (60). As taxas de incidência e os eventos incluídos no modelo encontram-se no Quadro 16. Vale salientar que os EAs têm impacto apenas nos custos computados pelo modelo, sem influenciar as utilidades dos estados de saúde.

**Quadro 16.** Taxas de incidência de eventos adversos incluídos no modelo.

Evento adverso	Bosutinibe	Dasatinibe	Nilotinibe
Derrame pleural	0%	5%	0%
Trombocitopenia	6%	0%	0%

### 6.2.9.5 Descontinuação do tratamento

Para identificar estudos primários referentes ao tempo em tratamento nos pacientes livres de progressão, em segunda linha, foi usada a revisão sistemática descrita na seção 0. A busca empreendida na revisão sistemática foi extremamente sensível, tendo usado apenas termos relativos aos três medicamentos e à leucemia, sem uso de filtros para delineamento de estudos. No processo de seleção da revisão, cujo número de citações revisadas foi 1.836, todos os artigos que tivessem avaliado ao menos duas das três tecnologias de interesse, independente do delineamento, foram consideradas para leitura do texto completo, para a busca de desfechos de interesse. Nesse sentido, a busca sistemática realizada para o PTC também poderia ser usada para prospectar qualquer desfecho ou parâmetro da ACU. No processo de leitura dos textos completos, foi identificado um único estudo, publicado por Breccia et al. (2022) (90), que descreveu o tempo de manutenção do uso dos medicamentos. Os resultados do estudo demonstraram que a mediana do tempo em tratamento para pacientes em segunda linha foi de 5,5 anos (Figura 13).



**Figura 13.** Tempo em tratamento para pacientes com LMC em segunda linha adaptado de Breccia et al. (2022) (90).

De posse desses resultados, os dados da curva de tempo até descontinuação do tratamento (TTD) do estudo de Breccia et al., (2022) (90), foi extraída através do software Engauge Digitizer, versão 10.9 (91), e os dados foram exportados para o Excel. A ferramenta Engauge Digitizer aceita arquivos de imagem (como PNG, JPEG e TIFF) contendo gráficos e recupera os pontos de dados desses gráficos. Os pontos de dados resultantes, geralmente, são usados como entrada para outros aplicativos de *software*. Conceitualmente, o Engauge Digitizer é o oposto de uma ferramenta gráfica que converte pontos de dados em gráficos. Ou seja, um arquivo de imagem é importado e depois digitalizado no Engauge Digitizer, colocando pontos ao longo de eixos e curvas. Os pontos de dados podem ser transferidos para outro aplicativo de *software*. A duração do intervalo para coleta dos pontos foi de um mês.

A extrapolação da curva de TTD até o horizonte temporal do modelo foi então realizada a partir da curva de sobrevida extraída da figura, através do método de Hoyle e Henley (2022) (92), considerado um dos mais acurados (93). Dito isso, o método consiste em duas etapas. Primeiramente, estima-se os dados dos pacientes (isto é, tenta-se recriar o banco de dados que gerou as curvas) a partir das informações do número de pacientes em risco e da curva Kaplan-Meier. Essa estimativa foi realizada com uso da planilha disponibilizada pelos autores (92). Após inserção dos dados da curva de Kaplan-Meier e pacientes em risco, foi utilizado o *software* R (versão 4.3.2), via RStudio (versão RStudio 2022.07.2-576), com o pacote 'survHE', desenvolvido para análises de sobrevida para avaliações econômicas (94). Esse pacote também utiliza funções dos pacotes 'survival' e 'flexsurv'. A sintaxe em uso foi disponibilizada por Hoyle e Henley et al., 2011 para reprodução do banco de dados de pacientes individuais estimado (92).

A segunda etapa consiste em ajustar uma curva aos dados individuais estimados do paciente (número de eventos e censurados em cada intervalo de tempo do passo anterior), pelo método de máxima verossimilhança. As curvas são parametrizadas usando um modelo de probabilidade apropriado para curvas de sobrevida, utilizando o *software* R (versão 4.3.2), via RStudio (versão RStudio 2022.07.2-576). Foram avaliadas as distribuições Weibull, Weibull com riscos proporcionais (*proportional hazards* – PH), Gamma, Log-normal, log-logística, exponencial e Gompertz, sendo escolhida a distribuição com melhor ajuste de acordo com AIC e pelo critério de informação Bayesiano (BIC), sendo escolhida a curva com menor valor de AIC e BIC, no caso, o modelo com distribuição Gamma, conforme descrito no Quadro 17.

Quadro 17. Ajuste das curvas de tempo até a descontinuação do tratamento.

Função paramétrica	Critério de informação de Akaike	Critério de informação Bayesiano
Weibull	1586,09	1594,48
Log-normal	1599,47	1607,86
Log- logística	1631,63	1640,01
Gompertz	1602,68	1611,07
Gama	1584,38	1592,77
Exponencial	1603,19	1607,38

Após escolher a curva com melhor ajuste aos dados, é preciso apenas traçá-la para abranger o horizonte temporal desejado. Foi obtida a estimativa para 20 anos, em ciclos mensais. Na Figura 14 está representada a curva escolhida para projeção, em comparação com a publicação original. O ajuste e projeção das curvas foi realizado com o *software* R (versão 4.3.2), via RStudio (versão RStudio 2022.07.2-576), utilizando o pacote 'survHE' (94).

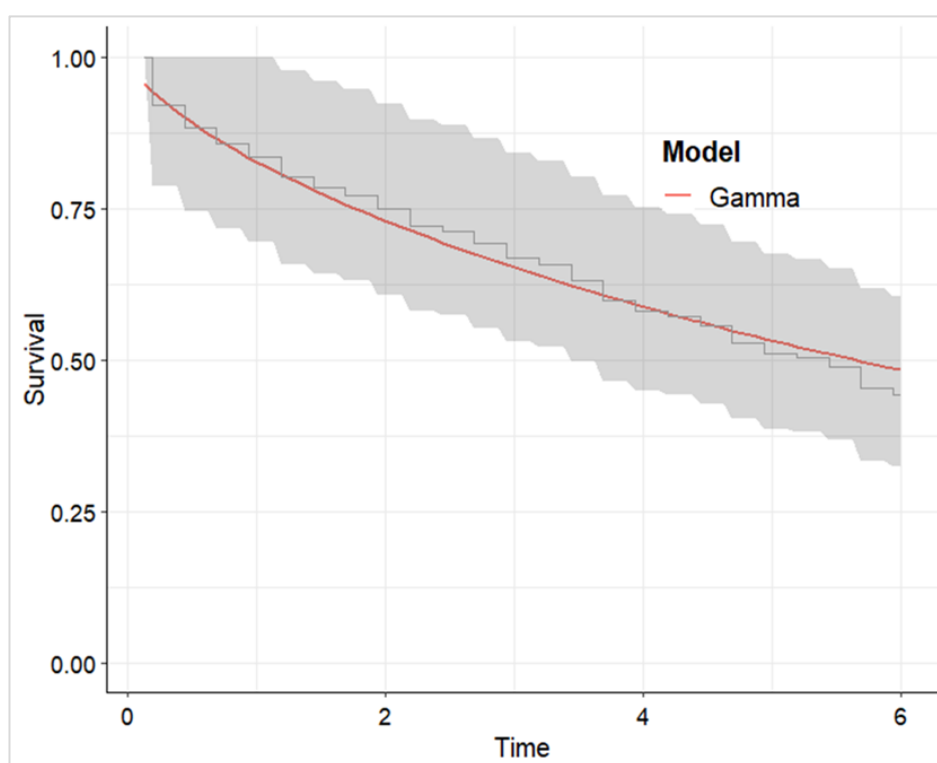


Figura 14. Comparação da curva paramétrica com melhor ajuste com a curva de Kaplan-Meier para tempo até descontinuação do tratamento extraída do estudo de Breccia et al., (2022) (90).

Como não foram encontrados estudos na literatura que descrevessem a taxa de descontinuação estratificada por medicamento, o modelo adota a mesma curva de tempo até descontinuação para bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe.

Após a progressão no modelo, é pressuposta a interrupção do tratamento de segunda linha, e progressão para a terceira linha. Conforme o PCDT de LMC (21), o esquema terapêutico para tratamento da LMC em FC se faz em esquema de linhas terapêuticas, de acordo com a resposta obtida. Nesse contexto, é previsto que, após falha de inibidores de tirosina quinase utilizados em segunda linha terapêutica (atualmente dasatinibe e nilotinibe, e, futuramente, caso incorporado, bosutinibe), os pacientes migrariam para uma terceira linha terapêutica haveria reembolso mensal de R\$ 2.535,50 (Procedimento: 03.04.03.012-0 - quimioterapia de leucemia mieloide crônica em fase crônica – marcador positivo – 3ª linha) (21, 95). Em um cenário ideal de modelagem, onde fosse sabido o exato momento que cada paciente inicia a terceira linha ao longo do tempo calendário do modelo, o tempo em terceira linha poderia ser modelado a partir de uma curva de tempo em tratamento, nos mesmos moldes da abordagem que está sendo utilizada para estimativas de custo de tratamento da segunda linha. Porém, o modelo empregado no presente dossiê é de sobrevida particionada, o qual foi escolhido pela natureza dos dados clínicos, isto é, disponibilidade de curvas de SG e SLP. Essas curvas permitem saber, a qualquer momento do tempo, a fração de pacientes que está livre de progressão, em progressão ou mortos. Porém, a natureza do modelo não permite saber as transições exatas entre os estados. Isto é, se em determinado do tempo, a fração de pacientes em progressão aumenta de 5% para 6%, não é possível afirmar que essa diferença de 1% reflete apenas pacientes novos, uma vez que uma fração dos pacientes em progressão no ciclo passado pode ter progredido para óbito. Consequentemente, se não é possível designar um tempo de início de cada paciente no estado de progressão, não é possível utilizar uma curva de tempo em tratamento de terceira linha. Dito isso, restam apenas duas possibilidades - desconsiderar custos de terceira linha, ou considerar que todos os pacientes em progressão estão recebendo terceira linha terapêutica. Tendo em vista que a primeira opção iria subestimar de forma drástica o custo do tratamento ao longo do tempo, optou-se por definir que todos os pacientes, enquanto no estado de progressão, estariam recebendo terceira linha de tratamento, ainda que isso possa superestimar custos, pois desconsidera que alguns pacientes estarão "*off treatment*".

#### **6.2.10 Estimativa de recursos e custos diretos**

Foram inseridos apenas os custos diretos relacionados ao tratamento, ou seja, macrocusteio (*top-down*), sendo eles: custos de aquisição dos medicamentos avaliados (isto é,

bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe), custos de terceira linha, custos de acompanhamento (isto é, pré-progressão, pós-progressão e fim de vida), e custos de EAs graus 3 ou maior e com frequência superior a 3%. Para o cálculo da posologia de cada medicamento, considerou-se que 1 ciclo mensal é equivalente a 30,42 dias. Não foram considerados custos de administração dos medicamentos, por apresentarem administração oral.

#### 6.2.10.1 Custo de tratamento da LMC Ph+

##### 6.2.10.1.1 Preço proposto para incorporação e custo de tratamento da LMC com bosutinibe

Para o custo de tratamento da LMC Ph+ em segunda linha com o bosutinibe, foram considerados a posologia de 500mg/dia de acordo com a bula aprovada pela ANVISA (37) e o preço proposto pela empresa para a incorporação do bosutinibe no SUS. Conforme mostrado no Quadro 18, o preço proposto pela empresa corresponde a um desconto de aproximadamente 79,3% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) na alíquota 18% e de 83,7% sobre o Preço Fábrica (PF) 18%.

**Quadro 18.** Proposta de preço para incorporação do bosutinibe no SUS.

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preços unitários*		
			PF18%	PMVG18%	Preço para incorporação
Bosutinibe	Comprimido revestido 500mg	500mg por dia	R\$ 517,27	R\$ 405,90	<b>R\$ 84,15</b>

**Legenda:** PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo na alíquota de ICMS 18%, considerando-se a aplicação de 21,53% sobre o Preço Fábrica (PF) publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em maio de 2024. \*Preço contém todos os impostos (ICMS e Pis/Cofins)

No preço proposto pelo demandante para o bosutinibe, há a incidência de 30% de impostos referentes ao ICMS e Pis/Cofins, diferentemente do dasatinibe que é isento de Pis/Cofins (lista positiva) e nilotinibe que é isento de ICMS e Pis/Cofins de acordo com o Convênio Confaz 140/2001 e Decreto nº 8.271, de 26 de junho de 2014. Os preços usados no modelo para os comparadores estão apresentados na próxima seção.

Por fim, é importante salientar que esse preço é um esforço da companhia em contribuir com o acesso ao tratamento no SUS dos pacientes com LMC; portanto, **terá total validade somente se o produto for, efetivamente, incorporado no SUS, incluído no PCDT da LMC em adultos e viabilizado o acesso por meio da Política ou Programa de saúde definido pelo Ministério da Saúde.**



### 6.2.10.1.2 Preço de aquisição e custo de tratamento da LMC com dasatinibe e nilotinibe

Para o custo de tratamento da LMC Ph+ em segunda linha com dasatinibe e nilotinibe, foram considerados as respectivas posologias definidas nas bulas aprovadas pela ANVISA (96, 97) e os preços praticados pelo Ministério da Saúde, visto que tais medicamentos são adquiridos de forma centralizada sob a gestão do Departamento de Logística (DLOG). O modelo considerou o menor preço registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG em abril de 2024, a partir da consulta realizada em 4 de abril de 2024, para os preços registrados no período de 1º de abril de 2021 a 04 de abril de 2024) (98). Assim, o Quadro 19 mostra os preços do dasatinibe e nilotinibe considerados no modelo de custo-utilidade.

**Quadro 19.** Preços unitários do dasatinibe e nilotinibe empregados no modelo de custo-utilidade.

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço unitário*
Dasatinibe	Comprimido revestido 100mg	100mg/dia	R\$ 69,24
Nilotinibe	Comprimido revestido 200mg	800mg/dia	R\$ 22,37

**Legenda:** \*Os custos de aquisição foram consultados no Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). Considerou-se o menor preço de compra pública praticado pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde e registrado no BPS entre 01 de abril de 2021 e 04 de abril de 2024, com busca realizada no dia 04 de abril de 2024. O preço do dasatinibe contém apenas ICMS porque é isento de Pis/Cofins; o preço do nilotinibe não contém impostos porque é isento de ICMS e Pis/Cofins de acordo com o Convênio Confaz 140/2001 e Decreto nº 8.271, de 26 de junho de 2014.

### 6.2.10.1.3 Comparação dos custos de tratamento da LMC com a intervenção e comparadores

Com base nas informações apresentadas anteriormente, o Quadro 20 mostra os custos de tratamento por ciclo de 30,42 dias da LMC Ph+ com bosutinibe e os dois comparadores.

**Quadro 20.** Posologia e custo do tratamento da LMC com os medicamentos utilizados no modelo.

Parâmetros	Medicamento		
	Bosutinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Concentração (mg) por comprimido	500 mg	200 mg	100 mg
Dose necessária por dia (mg)	500 mg	800 mg	100 mg
Dose por comprimido (mg)	500 mg	200 mg	100 mg
Preço unitário (comprimido)	R\$ 84,15	R\$ 22,37	R\$ 69,24
<b>Custo por ciclo de 30,42 dias*</b>	<b>R\$ 2.559,84</b>	<b>R\$ 2.721,98</b>	<b>R\$ 2.106,28</b>

Bosutinibe: O preço unitário contém os impostos (ICMS 18% e Pis/Cofins) e corresponde ao preço proposto para a incorporação no SUS; dasatinibe: o preço unitário contém apenas Pis/Cofins (lista positiva); nilotinibe: o preço unitário não contém nenhum tributo porque é isento de ICMS e Pis/Cofins (Convênio CONFAZ nº 140/2001) e Decreto nº 8.271, de 26 de junho de 2014.

### 6.2.10.3 Custos de acompanhamento

#### 6.2.10.3.1 Pré-progressão

Para os custos com acompanhamento, foram considerados consultas médicas, exames de imagem (tomografia de tórax e abdômen) e de laboratório (hemograma com contagem de plaquetas, provas de função hepática, dosagem de ureia e creatinina). Esses custos incidiram sobre os pacientes em SLP. Assim, o Quadro 21 sintetiza esses custos considerados, sendo que os detalhes dos cálculos por macrocusteio, contendo a frequência de uso, estão mostrados no Anexo 9.

**Quadro 21.** Custos e acompanhamento no estado livre de progressão (pré-progressão), por ciclo mensal.

Item	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código SIGTAP (95)
Consulta médica (em consultório)	0,333	R\$ 10,00	R\$ 3,33	03.01.01.007-2
TC de tórax	0,167	R\$ 136,41	R\$ 22,74	02.06.02.003-1
TC de abdome total	0,167	R\$ 138,63	R\$ 23,11	02.06.03.001-0
Hemograma	0,333	R\$ 4,11	R\$ 1,37	02.02.02.038-0
Creatinina	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	02.02.01.031-7
Ureia	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	02.02.01.069-4
Sódio	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	02.02.01.063-5
Potássio	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	02.02.01.060-0
Magnésio	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	02.02.01.056-2
Glicose	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	02.02.01.047-3
TGO	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	02.02.01.064-3
TGP	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	02.02.01.065-1
Bilirrubinas total e frações	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	02.02.01.020-1
Fosfatase Alcalina	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	02.02.01.042-2
GGT	0,333	R\$ 3,51	R\$ 1,17	02.02.01.046-5
<b>Custo total</b>			<b>R\$ 58,15</b>	

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/download.jsp> (95).

#### 6.2.10.3.2 Pós-progressão

Os custos da pós-progressão foram estimados a partir da necessidade do paciente após a progressão da LMC Ph+. Nesse sentido, todos os pacientes que não responderam ao tratamento inicial foram acompanhados por meio de suporte, considerando-se como suporte, os custos de

exames e visitas médicas especializadas. O Quadro 22 sintetiza os custos por ciclo no estado de pós-progressão, sendo que os detalhes dos cálculos estão mostrados no Anexo 9.

**Quadro 22.** Custos e acompanhamento no estado pós-progressão, por ciclo mensal, considerados no modelo.

Item	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código SIGTAP (95)
Consulta médica (em consultório)	1,0	R\$ 10,00	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Hemograma completo	1,0	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0
Fosfatase alcalina	0,33	R\$ 2,01	R\$ 0,67	02.02.01.042-2
Bilirrubina total e frações	0,33	R\$ 2,01	R\$ 0,67	02.02.01.020-1
Gama GT	0,33	R\$ 3,51	R\$ 1,17	02.02.01.046-5
TGO	0,33	R\$ 2,01	R\$ 0,67	02.02.01.064-3
TGP	0,33	R\$ 2,01	R\$ 0,67	02.02.01.065-1
Proteínas totais e frações	0,33	R\$ 1,85	R\$ 0,62	02.02.01.062-7
Ureia, dosagem	1,0	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4
Glicose	1,0	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.047-3
Creatinina	1,0	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7
Sódio	1,0	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5
Potássio	1,0	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0
Magnésio	1,0	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.056-2
TC de tórax	0,33	R\$ 136,41	R\$ 45,47	02.06.02.003-1
TC de abdome total	0,33	R\$ 138,63	R\$ 46,21	02.06.03.001-0
Citogenética de Medula Óssea	0,08	R\$ 160,00	R\$ 13,33	02.02.10.002-2
Pesquisa de mutações do domínio bcr-abl	0,083	R\$ 0,00	R\$ 0,00	02.02.10.008-1
<b>Custo total</b>			<b>R\$ 134,84</b>	

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/download.jsp> (95).

#### 6.2.10.4 Custos dos eventos adversos

Os custos para o manejo dos EAs estão mostrados no Anexo 9 e resumidos no Quadro 23. Para isso, multiplicou-se o custo total do manejo de cada EA de graus 3 ou maior pelo percentual estimado para cada um dos eventos, para cada uma das tecnologias em avaliação (bosutinibe, nilotinibe e dasatinibe). Assumiu-se que o custo dos EAs é incidido apenas uma vez no modelo, aplicado ao primeiro ciclo. Foram considerados somente os EAs 3 e 4 com pelo menos 3% de incidência encontradas em cada um dos ensaios clínicos pivotais dos medicamentos (37, 96, 97).

**Quadro 23.** Custo total do manejo dos eventos adversos considerados no modelo.

Eventos adversos	Frequência		
	Bosutinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Derrame pleural	0%	5%	0%
Trombocitopenia	6%	0%	0%
<b>Custo total de manejo</b>	<b>R\$ 39,99</b>	<b>R\$ 5,39</b>	<b>R\$ 0,00</b>

Para elaborar os custos do manejo de cada EA inserido no modelo, utilizou-se os recursos (procedimentos clínicos, exames, hospitalização, medicações e materiais) definidos por um especialista médico. Os detalhes dos valores de exames e procedimentos clínicos estão descritos no Anexo 9.

#### 6.2.10.5 Custos de fim de vida

Para custo de fim de vida, estimou-se que a imensa maioria dos pacientes iria falecer durante uma internação hospitalar. Ao verificar possíveis códigos de internação de pacientes oncológicos no TabNet, a que possuía maior mortalidade e, portanto, aparentemente seria um bom proxy de cuidados terminais, foi a de código 03.03.13.006-7 "*Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas*". Este código apresentou um total de 8.132 internações ao longo de 2023, com uma taxa de mortalidade de 50,6%. O valor médio destas internações, no período de janeiro a agosto de 2023, foi de R\$ 1.134,51, sendo esse o valor utilizado no modelo.

#### 6.2.11 Análises de sensibilidade

Foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas univariadas (DSA) para identificar os fatores que podem mais influenciar os resultados do modelo. Foram analisadas variações de efetividade, custos e utilidades. Nas análises univariadas, os valores foram variados aplicando-se uma variação padrão de mais ou menos 20% em relação ao valor usado no caso base.

O modelo também foi desenvolvido para estimar a incerteza quanto aos resultados da ACU através de análise de sensibilidade probabilística (PSA) pelo Método de Monte Carlo (MMC). Na PSA, os parâmetros do modelo variam randomicamente dentro de suas distribuições estatísticas. Para tanto, foi assumida uma variação padrão de 20% para avaliar a incerteza no modelo e a robustez dos resultados. Distribuição gamma e beta foram assumidas para custos dos eventos e utilidades, respectivamente. Foram calculadas 1.000 interações distintas entre as variáveis. Os parâmetros de variação utilizados para as análises de DSA e PSA estão apresentados no Quadro 24.

**Quadro 24.** Parâmetros variados nas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

<b>Parâmetro</b>	<b>Cenário base</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Distribuição</b>
<b>Utilidade - SLP</b>	0,840	0,672	1,00	Beta
<b>Utilidade - Progressão</b>	0,494	0,395	0,660	Beta
<b>Custo de acompanhamento pré-progressão</b>	R\$ 58,15	R\$ 46,52	R\$ 69,78	Gamma
<b>Custo de acompanhamento pós-progressão</b>	R\$ 2.669,84	R\$ 2.135,88	R\$ 3.203,81	Gamma
<b>Custo de eventos adversos com bosutinibe</b>	R\$ 39,99	R\$ 31,99	R\$ 47,99	Gamma
<b>Custo de eventos adversos com dasatinibe</b>	R\$ 5,39	R\$ 4,31	R\$ 6,46	Gamma
<b>Custo do fim da vida</b>	R\$ 1.134,51	R\$ 907,61	R\$ 1.361,41	Gamma

**Fonte:** Para as utilidades, utilizou-se os dados do estudo de Szabo *et al.*, (2010) (84); para as variáveis de custos, utilizou-se da opinião de especialistas e macrocusteio a partir da SIGTAP (95).

## 7 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 7.1.1 Caso-base

O modelo produziu estimativas de custo e de efetividade, para coortes de pacientes com LMC Ph+ na segunda linha de tratamento, com resultados para as análises do caso base resumidas no Quadro 25 e no Quadro 26.

Na comparação entre bosutinibe e dasatinibe, o tratamento com bosutinibe resultou em 9,29 anos de vida e 7,30 QALY, contra 8,99 anos de vida e 6,78 QALY com dasatinibe, refletindo sobrevida incremental de 0,30 anos, e um ganho incremental de 0,52 QALY. O custo total foi maior nos pacientes da coorte hipotética tratados com bosutinibe (custo incremental de R\$ 9.518,50). A RCEI foi estimada em R\$ 31.637,19 por QALY ganho e de R\$ 18.186,86 para cada ano de vida ganho.

A comparação entre bosutinibe e nilotinibe resultou em 9,33 anos de vida e 7,35 QALY para os pacientes trata bosutinibe, e 8,60 anos de vida e 6,35 QALY para os pacientes usando nilotinibe, acumulando 0,73 anos de sobrevida incremental, e ganho de QALY incremental de 1,01. Em termos de custos, foi gerada uma economia de R\$ 17.763,55, oriunda especialmente de menores custos de progressão. Considerando-se a efetividade e os custos incrementais, o tratamento com nilotinibe foi dominado pelo tratamento com bosutinibe.

**Quadro 25.** Resultados da análise de custo-utilidade no caso base do uso de bosutinibe em comparação com dasatinibe.

Intervenção	Custo total	Efetividade		Incremental			RCEI	
		AVG	QALY	Custo	AVG	QALY	AVG	QALY
<b>Dasatinibe</b>	R\$ 169.745,74	8,99	6,78	-	-	-	-	-
<b>Bosutinibe</b>	<b>R\$ 179.264,24</b>	<b>9,29</b>	<b>7,30</b>	<b>R\$ 9.518,50</b>	<b>0,30</b>	<b>0,52</b>	<b>R\$ 31.637,19</b>	<b>R\$ 18.186,86</b>

**Legenda:** AVG: ano de vida ganhos; QALY: ano de vida ganhos ajustados para a qualidade

**Quadro 26.** Resultados da análise de custo-utilidade no caso base do uso de bosutinibe em comparação com nilotinibe.

Intervenção	Custo total	Efetividade		Incremental			RCEI	
		AVG	QALY	Custo	AVG	QALY	AVG	QALY
<b>Nilotinibe</b>	<b>R\$ 195.861,06</b>	<b>8,60</b>	<b>6,35</b>	-	-	-	-	-
<b>Bosutinibe</b>	<b>R\$ 178.097,50</b>	<b>9,33</b>	<b>7,35</b>	<b>R\$ -17.763,55</b>	<b>0,73</b>	<b>1,01</b>	<b>- R\$ 24.439,25 (Dominante)</b>	<b>- R\$ 17.614,57 (Dominante)</b>

**Legenda:** AVG: ano de vida ganhos; QALY: ano de vida ganhos ajustados para a qualidade

## 7.1.2 Análise de sensibilidade

### 7.1.2.1 Análise de sensibilidade determinística

A Figura 15 mostra que as variáveis que mais impactaram o modelo na comparação entre bosutinibe e dasatinibe foram os custos de pós-progressão e utilidade da SLP. Os resultados da RCEI resultante da variação de parâmetros tiveram uma redução absoluta de pequena magnitude com a variação dos parâmetros, resultante em RCEI entre R\$ 8.610,29 a R\$ 27.879,55 por QALY, ou seja, todos abaixo do limiar proposto de R\$ 40 mil reais por QALY.

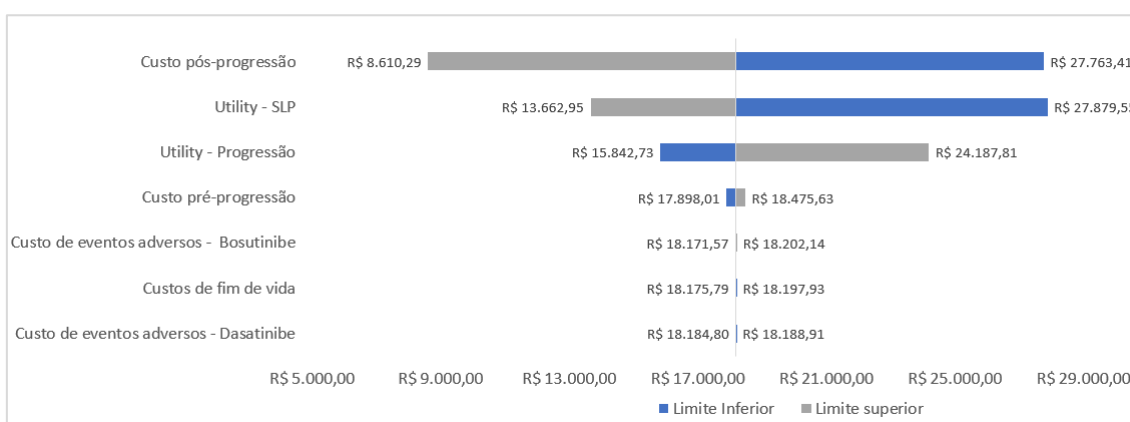


Figura 15. Análise de sensibilidade determinística para o desfecho QALY – bosutinibe vs. dasatinibe.

A Figura 16 mostra que as variáveis que mais impactaram o modelo na comparação entre bosutinibe e nilotinibe foram o custo pós-progressão e a utilidade da SLP. Observa-se que mesmo nos extremos de variações, o bosutinibe permanece dominante em todo o intervalo, resultando em RCEI entre - R\$ 25.627,51 e - R\$ 10.307,52 por QALY.

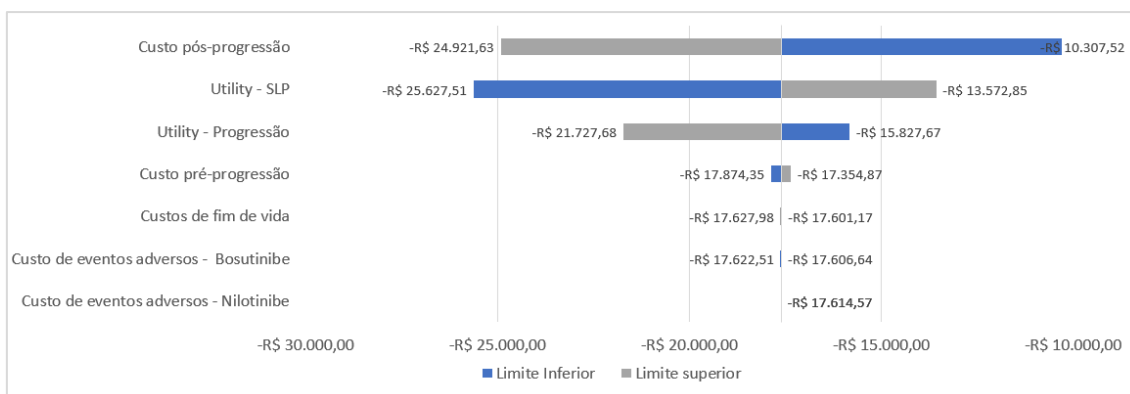


Figura 16. Análise de sensibilidade determinística para o desfecho QALY – bosutinibe vs. nilotinibe.



### 7.1.2.2 Análise de sensibilidade probabilística

Na PSA, os resultados se mantiveram consistentes com o caso-base. Na comparação entre bosutinibe e dasatinibe, a RCEI média das 1.000 iterações foi R\$ 17.963,56/QALY, com desvio padrão (DP) de R\$ 181.218,12/QALY. O custo incremental médio foi R\$ 9.425,28, com DP de R\$ 5.037,98 e a efetividade incremental média foi de 0,5247 QALY, com DP de 0,2127 QALY. Em 93,% das iterações, o resultado se encontra no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental), conforme demonstrado na Figura 17.

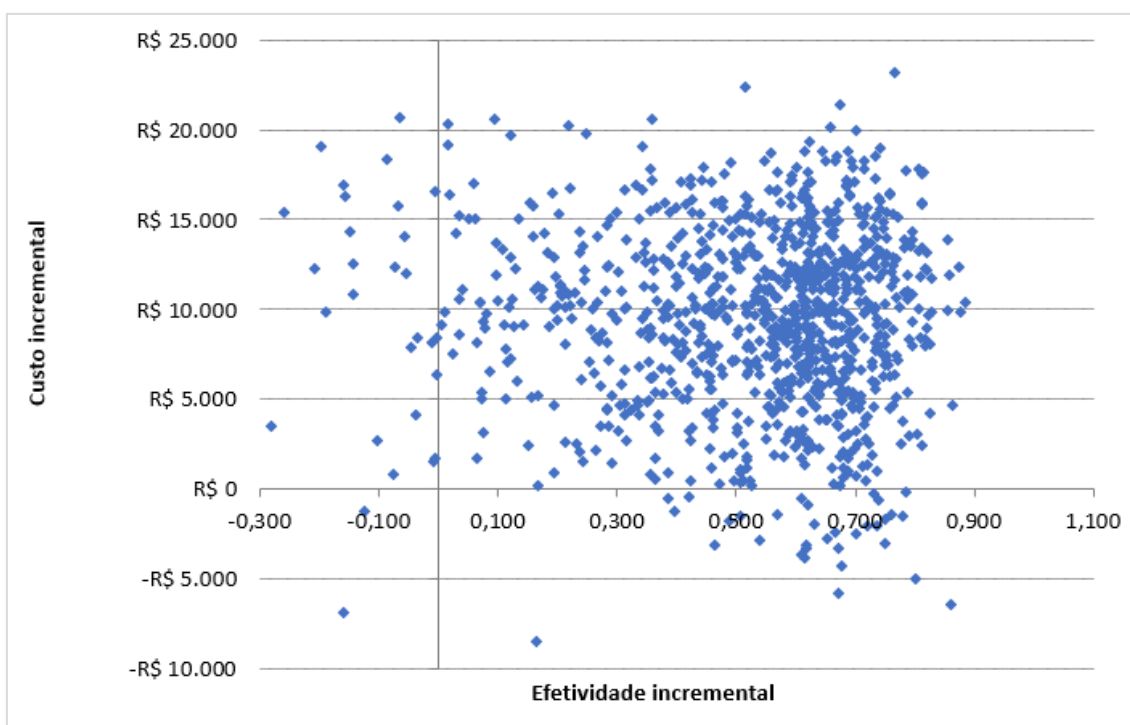
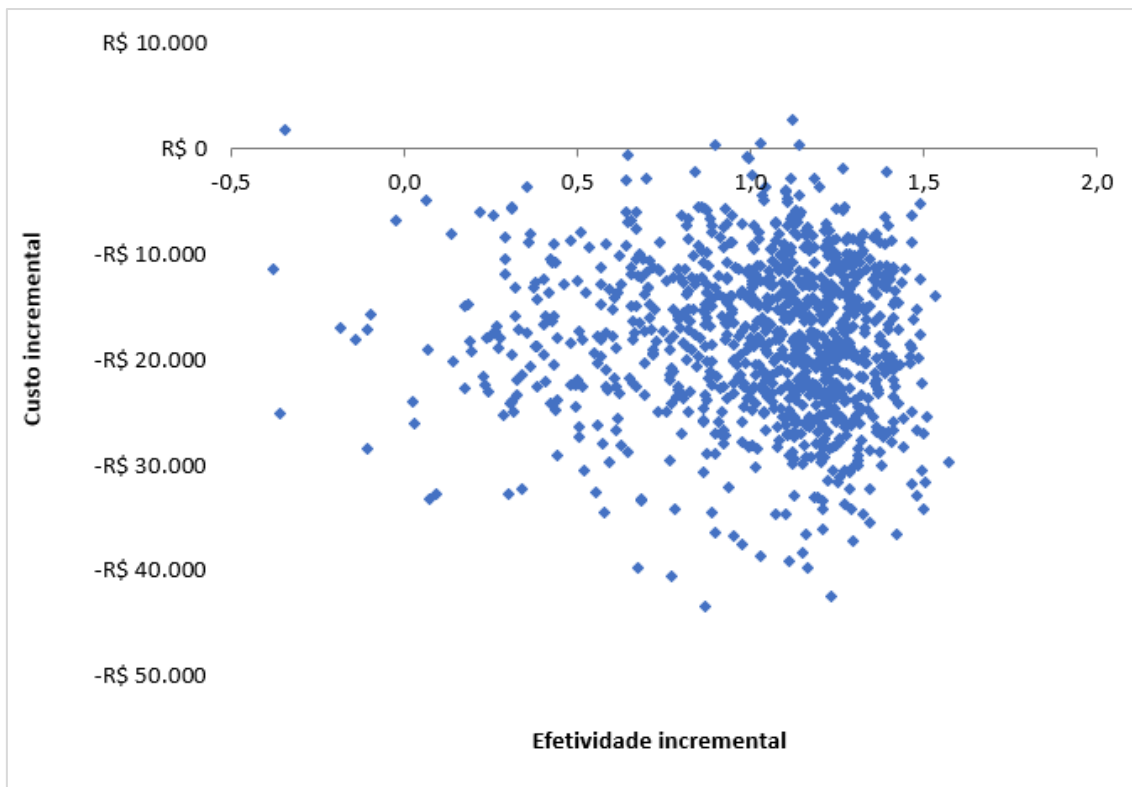


Figura 17. Análise de sensibilidade probabilística com 1.000 iterações – bosutinibe vs. dasatinibe.

Na análise comparando bosutinibe com nilotinibe, foi obtida RCEI média de -R\$ 17.878,56/QALY com DP R\$ 111.029,79/QALY. A efetividade incremental média foi 0,9968 QALY, com DP de 0,3345 QALY, e o custo incremental médio -R\$ 17.821,22 com DP de R\$ 6.945,60. O resultado de 98,1% das iterações ficou no quadrante IV, onde o tratamento com bosutinibe teve maior efetividade e menor custo, conforme demonstrado na Figura 18.



**Figura 18.** Análise de sensibilidade probabilística com 1.000 iterações – bosutinibe vs. nilotinibe.

### 7.1.3 Discussão

O modelo apresentado ilustra a diferença nos benefícios clínicos e econômicos entre bosutinibe e as atuais tecnologias disponíveis no SUS (isto é, dasatinibe e nilotinibe), para o tratamento da LMC Ph+ em segunda linha. A análise se baseou em uma RS com MAIC, mostrando superioridade do bosutinibe na comparação com dasatinibe e nilotinibe, para o desfecho SLP. A estrutura do modelo é baseada em três estados de saúde: livre de progressão, pós-progressão e morte. Esta estrutura é frequentemente utilizada em análises econômicas em oncologia, inclusive em publicações prévias de ACU em leucemias (99, 100).

Os resultados do modelo mostram superioridade clínica e econômica do bosutinibe em relação ao nilotinibe, com aumento de SG e SLP, e redução de custos, principalmente com a redução dos custos pós-progressão. Na comparação entre bosutinibe e dasatinibe, observa-se superioridade clínica do bosutinibe, com aumento de custo total do acompanhamento. Apesar do maior custo mensal de tratamento com bosutinibe, o aumento de custos de tratamento e de acompanhamento pré-progressão com são praticamente compensados pela redução dos custos

de acompanhamento e tratamento no pós-progressão, gerando uma RCEI abaixo de R\$ 20 mil na mensuração de custo por QALY.

É importante salientar que, considerando-se o preço proposto pela empresa, o custo mensal de tratamento da LMC Ph+ com o bosutinibe é inferior ao do nilotinibe, considerando-se os menores preços registrados no BPS, sendo que o preço proposto para o bosutinibe contém todos os impostos. Assim, deixando-se todos os produtos na mesma carga tributária, ou seja, 0% de tributos para bosutinibe, dasatinibe (excluindo-se o ICMS) e nilotinibe (que é totalmente isento de impostos), o bosutinibe tem o menor custo de tratamento em ambas as comparações, tornando-se dominante também na comparação com o dasatinibe. Apesar de não estar incluído em nenhum convênio de desoneração de impostos, essa análise é importante porque a avaliação econômica foi construída respeitando-se as diferenças tributárias dos produtos.

Os resultados se mostraram robustos, pois a DSA e a PSA indicaram que as eventuais variações ou imprecisões resultantes de obtenção de dados de literatura não impactam a direção dos resultados – o nilotinibe segue sendo predominantemente dominado, e 91% dos resultados vs dasatinibe ficam com uma RCEI por QALY abaixo do limiar de R\$ 40 mil reais.

Como limitação do modelo, pode-se destacar que o uso de RS com MAIC não tem a mesma confiabilidade de uma RS com meta-análise em pares ou por comparações indiretas ou ECR comparando diretamente as estratégias de tratamento. Ainda assim, o estudo apresenta a evidência de melhor qualidade disponível na literatura, em um cenário em que não se vislumbra outra evidência com melhor qualidade, pois todos os estudos conduzidos com os inibidores de tirosina-quinase de segunda geração, para tratamento da LMC em segunda linha, são caracterizados por não apresentarem comparadores (*single-arm*).

## 8 MÉTODO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 8.1 Apresentação e objetivo

Com base nas evidências clínicas apresentadas nas seções 0 e 4, foi desenvolvido uma ACU na perspectiva do SUS, descrita de forma detalhada nas seções 6 e 7. A avaliação econômica é uma ferramenta eficiente utilizada por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados. Todavia, como a ACU não se destina a responder às questões específicas de financiamento da tecnologia em avaliação (bosutinibe), foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do SUS, para avaliar a repercussão orçamentária da inclusão do bosutinibe como cobertura no SUS para tratamento da LMC Ph+, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, ou seja, na segunda linha de tratamento.

Assim, foi elaborado um modelo dinâmico no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem Visual Basic for Applications (macro), com uma planilha padronizada. A AIO seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (101). Com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência do modelo, os principais aspectos da AIO foram sumarizados e estão mostrados no Quadro 27.

**Quadro 27.** Características do modelo de impacto orçamentário do bosutinibe para o tratamento, em segunda linha, de leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo.

<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com LMC Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Bosutinibe em monoterapia
<b>Comparadores</b>	Dasatinibe e nilotinibe, ambos em monoterapia
<b>Horizonte temporal</b>	Cinco anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Estimativa dos custos</b>	Macrocusteio ( <i>top-down</i> ) Os custos médicos diretos (aquisição dos medicamentos, acompanhamento da pré-progressão e da pós-progressão e morte) foram extraídos dos cinco primeiros anos da ACU.
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo dinâmico
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análises de sensibilidade determinística e probabilística para o cenário base.
<b>Premissas do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Custos de tratamento no cenário base são oriundos da ACU de forma a contemplar custos associados com pré- e pós-progressão e tempo em tratamento (utilizando <i>status</i> de progressão, mês a mês).</li></ul>

- Considerando-se que todos os pacientes em SLP estão em tratamento, o custo de tratamento é multiplicado pelo valor da SLP em cada ciclo. Após esse momento, assume-se que nenhum paciente será tratado.
- Foi utilizada a premissa de que, no cenário sem bosutinibe, 57% dos pacientes estão em uso de dasatinibe e 43% em uso de nilotinibe, conforme observação do panorama do mercado no SUS nos últimos anos.
- No cenário com bosutinibe, é previsto um *market share* inicial de 10%, com crescimento de 5% ao ano, chegando a 30% no 5º ano. As proporções entre dasatinibe e nilotinibe são mantidas, com reduções proporcionais ao *market share* inicial após a entrada de bosutinibe.

## 8.2 Métodos

### 8.2.1 Premissas e estimativas dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, predominantemente, em fontes brasileiras, tais como Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), INCA, TabNet e SIGTAP (18, 102, 103). Além disso, para a estimativa da população-alvo, foi necessário a utilização de dados obtidos da literatura, sendo que, quando se fez necessário, foram conduzidas revisões rápidas, cujas metodologias e resultados estão apresentados no Anexo 11. Na sequência, a metodologia e resultados da AIO, além das análises de sensibilidade, estão descritos e discutidos.

### 8.2.2 População-alvo

Utilizou-se, como base, a população-alvo derivada da RS com MAIC conduzida por Cortes et al., (2019) (60), descrita e discutida no PTC (seção 0). Assim, o paciente médio em tratamento com bosutinibe incluído na AIO tem as mesmas características basais e da doença do paciente médio no respectivo grupo controle. Portanto, a coorte hipotética de pacientes da AIO tem as características basais médias e os desfechos da população ajustada das análises da RS com MAIC (60), resultando em uma coorte hipotética de pacientes com LMC Ph+, que na comparação com dasatinibe, tem idade mediana de 56 anos, com 50% de homens, 55 meses de duração da LMC desde o diagnóstico, e 6% de transplante prévio de medula óssea. No caso da comparação de bosutinibe com nilotinibe, a idade mediana foi 58 anos, com 58 meses de duração da LMC desde o diagnóstico, e proporção entre resistência e intolerância ao imatinibe de 70%/30%, respectivamente. Foram incluídas apenas as variáveis modificadoras de efeito

descritas nos ECRs de dasatinibe e nilotinibe, e que também estavam disponíveis nos dados individuais de pacientes do ECR de bosutinibe (60-62, 64, 66, 83).

Em conformidade com a recomendação do Ministério da Saúde, para a determinação da população elegível, utilizou-se a abordagem epidemiológica, ou seja, a partir da estimativa de usuários do SUS no país, foram aplicados dados da literatura (nacional e internacional, quando necessário), no sentido de estimar a população de interesse, conforme descrito na sequência. Antes de adotar o método priorizado no presente relatório, também foi conduzida uma análise utilizando o volume de aquisições de dasatinibe e nilotinibe pelo SUS, para tentar estimar a população de pacientes com LMC. Essa análise envolveu a utilização de dados de aquisições disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS), conforme detalhado no Anexo 10. No entanto, decidiu-se prosseguir com o método epidemiológico devido à observação de que os dados possuíam instabilidade, com compras muito volumosas em alguns anos, e diminutas em outras, não permitindo inferir quantos pacientes de fato estavam sendo tratados. Afora isso, seria necessário arbitrar o tempo médio de tratamento para a utilização desses dados, diminuindo a sua acurácia para predizer o tamanho da população alvo.

### **8.2.3 Estimativa do número de pessoas atendidas pelo SUS**

A primeira etapa para o cálculo da população elegível ao tratamento com bosutinibe foi a estimativa da população brasileira no primeiro ano do modelo de impacto orçamentário. Assumiu-se a população total do Brasil como de usuários do SUS, algo conservador, uma vez que 25% da população possui planos de saúde, e a incorporação do bosutinibe, em ocorrendo no SUS, geraria incorporação automática na ANS. Como o modelo considera um horizonte temporal de cinco anos, utilizaram-se os dados de projeção de crescimento populacional do IBGE para estimar a população para os anos de 2025 a 2029 (102). O site do IBGE que possui a projeção para a população até 2060 ainda não foi ajustado após o último censo, onde foi visto que, em 2022, a população brasileira era de aproximadamente 203 milhões de indivíduos, e não de 211 milhões, conforme projetado anteriormente pelo IBGE. Deste modo, foi feito um ajuste de dados, para ajustar a projeção prévia do IBGE considerando o censo de 2022. Após o ajuste, a população projetada no primeiro ano da AIO foi de 207.323.252 de indivíduos, conforme o Quadro 28.

Além disso, para estimar o número de homens e mulheres nesta população, aplicou-se o percentual de 48,5% e 51,5% respectivamente, também calculados de acordo com as informações do IBGE (102). Esses dados estão mostrados no Quadro 28.

**Quadro 28.** Estimativa de homens e mulheres no Brasil, até o final do período da análise de impacto orçamentário.

<b>Ano</b>	<b>Total de pacientes no SUS</b>	<b>Pessoas do sexo masculino cobertas pelo SUS (48,5%)</b>	<b>Pessoas do sexo feminino cobertas pelo SUS (51,5%)</b>
<b>2024</b>	205.962.203	99.803.667	105.977.386
<b>2025</b>	207.323.252	100.400.791	106.651.642
<b>2026</b>	208.633.953	100.971.572	107.298.176
<b>2027</b>	209.889.628	101.515.271	107.916.271
<b>2028</b>	211.079.367	102.031.212	108.505.154
<b>2029</b>	212.211.595	102.519.158	109.064.560

### **8.2.3.1 Estimativa do número de casos de leucemia mieloide crônica nos usuários do SUS**

Para a estimativa dos novos casos de leucemia em pessoas que utilizam o SUS, aplicou-se a incidência estimada pelo INCA em 2023 para leucemias em geral (5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 casos novos a cada 100 mil mulheres) (18), sobre as populações calculadas e mostradas no Quadro 28, resultando no número de pessoas mostrado no Quadro 29.

**Quadro 29.** Estimativa de homens e mulheres diagnosticados com leucemia e com atendimento no SUS.

<b>Ano</b>	<b>Pessoas do sexo masculino atendidas no SUS</b>	<b>Pessoas do sexo feminino atendidas no SUS</b>	<b>Casos de leucemia em homens</b>	<b>Casos de leucemia em mulheres</b>	<b>Total de casos de leucemia para tratamento</b>
<b>2025</b>	100.400.791	106.651.642	5.924	5.098	11.022
<b>2026</b>	100.971.572	107.298.176	5.957	5.129	11.086
<b>2027</b>	101.515.271	107.916.271	5.989	5.158	11.148
<b>2028</b>	102.031.212	108.505.154	6.020	5.187	11.206
<b>2029</b>	102.519.158	109.064.560	6.049	5.213	11.262

A partir dos pacientes com leucemia e usuários do SUS, para estimar a população elegível, foram estimadas as seguintes variáveis: a) proporção de LMC a partir do total das leucemias; e b) proporção de pacientes com LMC Ph+ que usam tratamento de segunda linha.

Com relação à proporção de pacientes com Ph+ no total de LMC, foi considerado que a presença do Ph+ em um paciente com neoplasia proliferativa é a própria definição de LMC (104), não cabendo; portanto, corte populacional neste ponto.

Assim, considerando-se que pode haver uma grande variabilidade nessas taxas, e no sentido de dar transparência ao modelo desenvolvido, essas variáveis foram definidas a partir de revisões rápidas na literatura, cujo método e resultados estão descritos no Anexo 11 e detalhados na sequência. Para cada variável, quando identificados múltiplos valores relevantes, foi realizada meta-análise com o *software* R (versão 4.3.2), via RStudio (versão RStudio 2022.07.2-576), obtendo-se assim, a estimativa pontual com o respectivo IC 95%, que foram aplicados no caso base e nas análises de sensibilidade, respectivamente.

### 8.2.3.2 Estimativa de percentual de LMC no total de leucemias

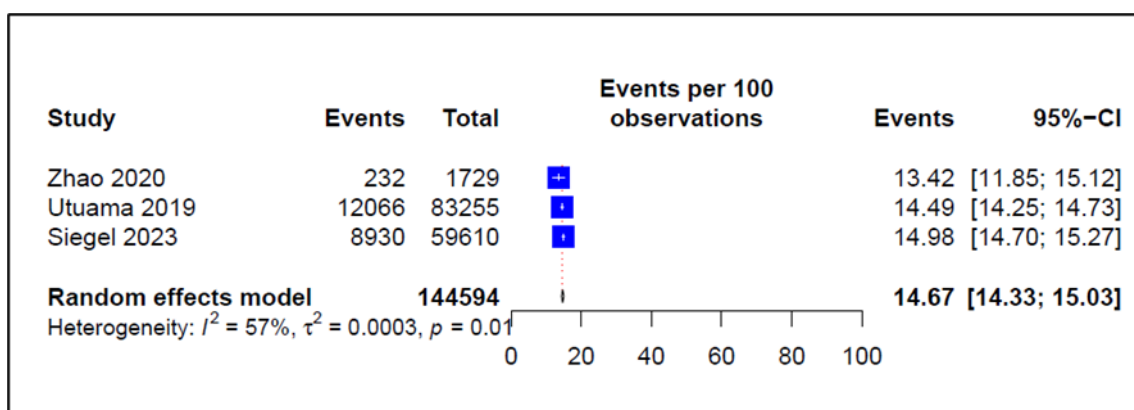
Por meio de revisão rápida da literatura (Anexo 11), foram selecionadas três publicações (19, 105, 106) referentes a dois estudos de base populacional, e um estudo de coorte, que avaliaram, retrospectivamente, a proporção de pacientes com cada subtipo de leucemia, sendo dois estudos referentes à população dos Estados Unidos da América, e um estudo com a população da Suécia.

A partir dos dados dos estudos incluídos (Quadro 30), como previsto no método acima, foi realizada meta-análise da proporção de pacientes com LMC dentro do total de leucemias, utilizando modelo de efeitos aleatórios, e chegando a uma estimativa-ponto e respectivos intervalos de confiança 95%, conforme mostrado na Figura 19. Sendo assim, a partir dos dados da proporção de pacientes com LMC no total de leucemias, o modelo de AIO considera que, do total de casos de leucemias no Brasil, cerca de 14,67% serão de novos casos de LMC em cada ano (IC95%: 14,33-15,03).

**Quadro 30.** Percentual de LMC no total de casos de leucemia nos estudos incluídos.

Publicação	País	N	Percentual de LMC nas leucemias
Zhao <i>et al.</i> , (2020) (106)	Suécia	1.021.433	13,42%
Utama <i>et al.</i> , (2019) (105)	Estados Unidos da América	83.255	14,49%
Siegel <i>et al.</i> , (2023) (19)	Estados Unidos da América	> 1.000.000	14,98%





**Figura 19.** Meta-análise do percentual de LMC no total de casos de leucemia, a partir dos estudos incluídos na revisão rápida da literatura (19, 105, 106).

### 8.2.3.3 Proporção de pacientes com LMC Ph+ que usam tratamento de segunda linha

Dos pacientes com LMC Ph+, foi necessário estimar a incidência de pacientes que usam o tratamento de segunda linha, visto que a proposta é a incorporação do bosutinibe para uso na resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe. Assim, foi realizada uma segunda revisão rápida da literatura, cujos métodos e resultados estão mostrados no Anexo 11, que identificou um estudo conduzido no Brasil (107), com descrição do percentual de pacientes com LMC que progrediram além da primeira linha de tratamento (Quadro 31). Assim, considerando-se que o uso de dados epidemiológicos brasileiros aumenta a validade da AIO para o contexto em questão (isto é, SUS), a incidência de pacientes que progrediram para a segunda linha, do estudo de Bosi et al (2019) (107), foi utilizada no cenário-base e nos cenários alternativos.

**Quadro 31.** Estimativa de percentual de LMC que progride para a segunda linha de tratamento.

Publicação	País	N	Percentual de LMC com progressão para segunda linha
Bosi et al., (2019) (107)	Brasil	90	38,8%

### 8.2.4 Participação de mercado (*market share*)

As participações de mercado (*market shares*) esperadas para 2025 a 2029 estão apresentados no Quadro 32 para o cenário sem bosutinibe (cenário atual) e Quadro 33 para o cenário após a introdução do bosutinibe no SUS. Esses percentuais usados em cada um dos

cenários foram estabelecidos por meio de consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG (98). Foram utilizadas as quantidades de comprimidos registradas no período de abril 2014 a março de 2024, com busca realizada no dia 04 de abril de 2024 para calcular a participação do dasatinibe e nilotinibe no SUS, verificando o total de miligramas compradas, e as posologias de bula (detalhes dos cálculos estão descritos no Anexo 10). Os resultados indicam que 57% dos pacientes estão em uso de dasatinibe e 43% em uso de nilotinibe. No cenário com a incorporação do bosutinibe, adotou-se a premissa de que o dasatinibe inicialmente atingiria 10% do mercado, crescendo 5% ao ano, atingindo 30% em 5 anos (Quadro 33). O mercado de dasatinibe e nilotinibe manteriam as proporções entre si, estimadas nos 10 anos de análises do BPS, conforme apresentado no Quadro 33.

**Quadro 32.** Participação do mercado das intervenções no tratamento da LMC Ph+ com progressão ao tratamento de segunda linha, no cenário base sem bosutinibe.

<b>Tecnologia</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>
<b>Dasatinibe</b>	57%	57%	57%	57%	57%
<b>Nilotinibe</b>	43%	43%	43%	43%	43%
<b>Bosutinibe</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Quadro 33.** Participação do mercado das intervenções no tratamento da LMC Ph+ com progressão ao tratamento de segunda linha, no cenário base com bosutinibe.

<b>Tecnologia</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>
<b>Dasatinibe</b>	51%	48%	46%	43%	40%
<b>Nilotinibe</b>	39%	37%	34%	32%	30%
<b>Bosutinibe</b>	10%	15%	20%	25%	30%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

### 8.2.5 População em uso de cada intervenção

A partir das informações sobre incidência de novos casos de LMC Ph+, incidência de pacientes com progressão para a segunda linha de tratamento, e participação de mercado, estimou-se as populações elegíveis em uso de cada uma das intervenções ao longo dos 5 anos da modelagem do impacto orçamentário. No Quadro 34 está apresentado o número de novos pacientes em cada terapia no cenário sem bosutinibe. Já no Quadro 35, são apresentados os números de novos pacientes em cada terapia, considerando-se a inclusão de bosutinibe. Conforme previamente descrito, foram considerados os casos incidentes, ou seja, os casos novos e elegíveis ao tratamento em segunda linha. Nesse sentido, considerando-se que os casos

prevalentes já estão em tratamento com dasatinibe ou nilotinibe, e só trocariam de tratamento caso progredissem (e, neste caso, para uma terceira linha, que não é a posição que está sendo pleiteada para o bosutinibe).

**Quadro 34.** Número de novos pacientes com LMC Ph+ a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário-base sem bosutinibe.

<b>Tecnologia</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>
Dasatinibe	358	360	362	364	365
Nilotinibe	270	271	273	274	276
Bosutinibe	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>627</b>	<b>631</b>	<b>635</b>	<b>638</b>	<b>641</b>

**Quadro 35.** Número de novos pacientes com LMC Ph+ a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário-base com bosutinibe.

<b>Tecnologia</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>
Dasatinibe	322	306	289	273	256
Nilotinibe	243	231	218	206	193
Bosutinibe	63	95	127	159	192
<b>Total</b>	<b>627</b>	<b>631</b>	<b>635</b>	<b>638</b>	<b>641</b>

### 8.2.6 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de Prevenção e Combate ao Câncer sob coordenação nacional da Secretaria de Atenção Especializada do Ministério da Saúde.

### 8.2.7 Intervenção

O uso de bosutinibe foi considerado como intervenção para a presente análise porque é a intervenção adotada na pergunta PICOS apresentada no PTC (seção 3.3) e na população-alvo da ACU, na posologia de 500mg ao dia, para uso contínuo.

### 8.2.8 Comparadores

O modelo de impacto orçamentário prevê dois comparadores:

- a) nilotinibe em monoterapia, na dose de 400 mg duas vezes ao dia ou 800mg ao dia;
- b) dasatinibe em monoterapia, na dose de 100mg ao dia.

A escolha dos comparadores, conforme detalhada também no PTC (seção 3.4.3), se dá especialmente pelo fato de serem essas as terapias hoje disponíveis no âmbito do SUS para a população-alvo da presente proposta, isto é, para o tratamento em segunda linha da LMC Ph+.

### **8.2.9 Horizonte temporal**

Conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (101), o impacto orçamentário foi calculado no período de cinco anos.

### **8.2.10 Custos**

O modelo de AIO considerou os custos médicos diretos (*top-down*) (isto é, aquisição dos medicamentos, acompanhamento da pré-progressão e da pós-progressão e morte), em segunda linha, da LMC Ph+ com a intervenção e os comparadores, conforme mostrado na seção 6.

Foram considerados os custos dos cinco primeiros anos (que corresponde ao horizonte temporal desta AIO) da ACU desenvolvida e submetida ao SUS neste processo de avaliação da incorporação do bosutinibe. A utilização de tais custos é relevante, porque inclui não apenas os custos diretos relativos à aquisição dos medicamentos anualmente em segunda linha, mas também, todos os custos relacionados ao tratamento, tais como: custos relacionados ao acompanhamento pré e pós-progressão da LMC Ph+ (incluindo terceira linha); custos de acompanhamento e manejo dos eventos adversos, além dos custos com cuidados terminais (custo de fim de vida). Ainda, o modelo leva em consideração a descontinuação do tratamento em segunda linha, permitindo uma maior aproximação dos custos reais gastos com o tratamento, na perspectiva do SUS.

Os custos utilizados, oriundos do modelo de custo-efetividade (tendo como única diferença a não aplicação de taxa de desconto) estão mostrados no Quadro 36 e Quadro 37, decompostos em custos de tratamento e demais custos incorridos. No caso do bosutinibe, considerou-se a média ponderada do *market share* de dasatinibe e nilotinibe para os cálculos

do custo anual de bosutinibe na avaliação de custo-utilidade. O Quadro 38 apresenta os valores que representam a média ponderada dos custos obtidos nas comparações bosutinibe-dasatinibe e bosutinibe-nilotinibe na ACU.

**Quadro 36.** Custos do tratamento nos anos 1 a 5 da LMC Ph+, considerando-se os valores calculados no cenário de comparação de bosutinibe e dasatinibe.

Ano	Tecnologia	Tratamento	SLP	Progressão	EAs/Morte	Total
Ano 1	Bosutinibe	R\$ 26.849,09	R\$ 673,41	R\$ 712,35	R\$ 74,16	R\$ 28.309,02
	Dasatinibe	R\$ 21.612,56	R\$ 658,30	R\$ 1.321,42	R\$ 46,08	R\$ 23.638,36
Ano 2	Bosutinibe	R\$ 21.180,74	R\$ 614,98	R\$ 2.040,42	R\$ 52,47	R\$ 23.888,60
	Dasatinibe	R\$ 16.332,15	R\$ 576,10	R\$ 3.529,88	R\$ 59,47	R\$ 20.497,60
Ano 3	Bosutinibe	R\$ 17.291,55	R\$ 564,63	R\$ 2.878,27	R\$ 51,13	R\$ 20.785,57
	Dasatinibe	R\$ 12.927,45	R\$ 512,90	R\$ 4.786,77	R\$ 56,43	R\$ 18.283,55
Ano 4	Bosutinibe	R\$ 14.385,84	R\$ 522,79	R\$ 3.413,60	R\$ 47,20	R\$ 18.369,43
	Dasatinibe	R\$ 10.499,13	R\$ 463,62	R\$ 5.534,75	R\$ 51,21	R\$ 16.548,70
Ano 5	Bosutinibe	R\$ 12.126,87	R\$ 487,46	R\$ 3.766,09	R\$ 43,90	R\$ 16.423,51
	Dasatinibe	R\$ 8.676,66	R\$ 423,81	R\$ 5.994,81	R\$ 46,15	R\$ 15.141,43

**Quadro 37.** Custos do tratamento nos anos 1 a 5 da LMC Ph+, considerando-se os valores calculados no cenário de comparação de bosutinibe e nilotinibe.

Ano	Tecnologia	Tratamento	SLP	Progressão	EAs/Morte	Total
Ano 1	Bosutinibe	R\$ 26.752,88	R\$ 670,94	R\$ 799,07	R\$ 75,83	R\$ 28.298,71
	Nilotinibe	R\$ 27.144,60	R\$ 639,21	R\$ 2.017,74	R\$ 53,64	R\$ 29.855,19
Ano 2	Bosutinibe	R\$ 21.066,84	R\$ 611,68	R\$ 2.141,24	R\$ 52,51	R\$ 23.872,26
	Nilotinibe	R\$ 19.690,88	R\$ 537,31	R\$ 4.774,67	R\$ 69,86	R\$ 25.072,72
Ano 3	Bosutinibe	R\$ 17.237,19	R\$ 562,87	R\$ 2.921,71	R\$ 50,35	R\$ 20.772,11
	Nilotinibe	R\$ 15.251,40	R\$ 468,16	R\$ 6.074,84	R\$ 62,98	R\$ 21.857,38
Ano 4	Bosutinibe	R\$ 14.388,91	R\$ 522,92	R\$ 3.397,50	R\$ 46,14	R\$ 18.355,46
	Nilotinibe	R\$ 12.210,87	R\$ 417,20	R\$ 6.753,21	R\$ 55,43	R\$ 19.436,71
Ano 5	Bosutinibe	R\$ 12.174,84	R\$ 489,40	R\$ 3.698,18	R\$ 41,95	R\$ 16.404,37
	Nilotinibe	R\$ 9.987,27	R\$ 377,46	R\$ 7.114,67	R\$ 48,91	R\$ 17.528,32

**Quadro 38.** Custos do tratamento nos anos 1 a 5 da LMC Ph+, considerando a média ponderada do *market share* de dasatinibe e nilotinibe para os cálculos do custo de bosutinibe, na avaliação de custo-utilidade.

Tecnologia	1º ano de tratamento	2º ano de tratamento	3º ano de tratamento	4º ano de tratamento	5º ano de tratamento
Dasatinibe	R\$ 23.638,36	R\$ 20.497,60	R\$ 18.283,55	R\$ 16.548,70	R\$ 15.141,43
Nilotinibe	R\$ 29.855,19	R\$ 25.072,72	R\$ 21.857,38	R\$ 19.436,71	R\$ 17.528,32
<b>Bosutinibe (Total)</b>	<b>R\$ 28.304,59</b>	<b>R\$ 23.881,57</b>	<b>R\$ 20.779,78</b>	<b>R\$ 18.363,42</b>	<b>R\$ 16.415,28</b>
Bosutinibe (vs. Dasatinibe) (% referente ao <i>market share</i> de dasatinibe)	R\$ 16.136,14	R\$ 13.616,50	R\$ 11.847,78	R\$ 10.470,57	R\$ 9.361,40
Bosutinibe (vs. Nilotinibe) (% referente ao <i>market share</i> de nilotinibe)	R\$ 12.168,45	R\$ 10.265,07	R\$ 8.932,01	R\$ 7.892,85	R\$ 7.053,88

### 8.2.11 Análises de sensibilidade

Considerando as múltiplas variáveis do modelo de impacto orçamentário, foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas (DSA) e probabilística (PSA), através da função “Tabela de Dados” do Excel, com intuito de verificar a elasticidade das variáveis utilizadas no cálculo da população elegível total e entender o impacto de cada uma dessas variáveis no resultado da análise no cenário base. O delineamento de cada uma das análises e as variáveis utilizadas estão descritos na sequência.

#### 8.2.11.1 Determinística

Foi realizada uma DSA com intuito de entender, entre as variáveis utilizadas no cálculo da população elegível e nos custos, qual o impacto de tais variáveis no resultado da análise. A DSA considerou o IC95% em relação ao cenário base para cada uma das variáveis epidemiológicas do modelo (incidência de LMC e fração de pacientes em tratamento de segunda linha), e de  $\pm 20\%$  para as demais variáveis. A análise determinística foi realizada de forma univariada para o cenário base e plotada em um diagrama de tornado. A variação dos parâmetros está apresentada no Quadro 39.

**Quadro 39.** Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo
Fração de pacientes que chegam a segunda linha	39%	31,04%	46,56%
Proporção de LMC entre leucemias	14,67%	14,33%	15,03%
Incidência de novos casos de leucemia - mulheres	0,0048%	0,0038%	0,0057%
Incidência de novos casos de leucemia - homens	0,0059%	0,0047%	0,0071%
Custo acompanhamento pós-progressão	R\$ 2.669,84	R\$ 2.135,88	R\$ 3.203,81
Custo acompanhamento pré-progressão	R\$ 58,15	R\$ 46,52	R\$ 69,78
Custo de eventos adversos - dasatinibe	R\$ 5,39	R\$ 4,31	R\$ 6,46
Custo de eventos adversos - bosutinibe	R\$ 39,99	R\$ 31,99	R\$ 47,99
Custo de fim de vida	R\$ 1.134,51	R\$ 907,61	R\$ 1.361,45

#### 8.2.11.2 Probabilística

Na PSA, todos os parâmetros epidemiológicos do modelo (incidência de LMC no país e fração de pacientes em tratamento de segunda linha) variaram aleatoriamente dentro de suas distribuições estatísticas. Para tanto, considerou-se o IC 95% em relação ao cenário base para cada uma dessas variáveis epidemiológicas, considerando-se uma distribuição beta em

todos os casos. No caso dos dados de custo de eventos ou de acompanhamento, foi adotada variação de +/- 20%, considerando-se distribuição gama.

A PSA foi delineada a partir de um modelo de simulações pelo Método de Monte Carlo (MMC), sendo calculadas 1.000 iterações distintas entre as variáveis, sendo que os valores de entrada e suas respectivas distribuições estão mostradas no Quadro 40. Vale salientar que tal abordagem é amplamente usada em publicações (108) e já foi usada pela Conitec (109), principalmente nas análises de impacto orçamentário para medicamentos indicados em situações clínicas muito específicas, em que há necessidade de dados da literatura para múltiplas variáveis, como neste tipo de neoplasia. A situação em que há escassez de dados demanda que as suposições devam ser consistentemente acompanhadas por análises exaustivas de sensibilidade (110).

**Quadro 40.** Parâmetros variados em relação ao cenário base nas análises de sensibilidade probabilística no modelo de impacto orçamentário. Cenário base.

<b>Parâmetros</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Estimativa pontual</b>	<b>Limite superior</b>	<b>Variação padrão</b>	<b>Distribuição</b>
<b>Custo de eventos adversos - dasatinibe</b>	R\$ 4,31	R\$ 5,39	R\$ 6,46	R\$ 1,08	Gama
<b>Custo de eventos adversos - bosutinibe</b>	R\$ 31,99	R\$ 39,99	R\$ 47,99	R\$ 8,00	Gama
<b>Custo de fim de vida</b>	R\$ 907,61	R\$ 1.134,51	R\$ 1.361,41	R\$ 226,90	Gama
<b>Incidência de leucemia - sexo masculino</b>	0,0047%	0,0059%	0,0071%	0,0012%	Beta
<b>Incidência de leucemia - sexo feminino</b>	0,0038%	0,0048%	0,0057%	0,0010%	Beta
<b>Fração de LMC entre leucemias</b>	14,33%	14,67%	15,03%	2,2322%	Beta
<b>Fração dos pacientes que chegam a 2a linha terapêutica</b>	31,0%	38,8%	46,6%	7,7600%	Beta
<b>Custo acompanhamento pré-progressão</b>	R\$ 46,52	R\$ 58,15	R\$ 69,78	R\$ 11,63	Gama
<b>Custo acompanhamento pós-progressão</b>	R\$ 2.135,88	R\$ 2.669,84	R\$ 3.203,81	R\$ 533,97	Gama

Com relação aos dados de custo de aquisição dos medicamentos, não realizamos variações, visto que o preço do bosutinibe é uma proposição para incorporação, e o preço dos comparadores corresponde ao menor valor registrado no Banco de Preços em Saúde. Digno de nota, no BPS há preços unitários maiores do que os utilizados neste modelo; portanto, a sua utilização mostraria resultados ainda melhores em favor do bosutinibe, tanto na ACU quanto na AIO.

## 9 RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 9.1.1 Cenário Base

No cenário-base, a incorporação do bosutinibe entre as tecnologias disponíveis no SUS para o tratamento em segunda linha de pacientes com LMC Ph+ resultou em impacto orçamentário incremental de, aproximadamente, R\$ 2,3 milhões no acumulado de cinco anos da análise, conforme mostrado no Quadro 41.

**Quadro 41.** Resultados da análise do impacto orçamentário da incorporação do bosutinibe para tratamento, em segunda linha, da LMC Ph+ na perspectiva do Sistema Único de Saúde, em cinco anos.

Ano	Cenário sem bosutinibe	Cenário com bosutinibe	Custo incremental
2025	R\$ 16.506.445,72	R\$ 16.631.474,65	R\$ 125.028,93
2026	R\$ 30.696.401,54	R\$ 30.973.918,17	R\$ 277.516,63
2027	R\$ 43.305.430,37	R\$ 43.752.637,07	R\$ 447.206,70
2028	R\$ 54.705.634,21	R\$ 55.329.989,03	R\$ 624.354,83
2029	R\$ 65.141.408,99	R\$ 65.942.101,12	R\$ 800.692,13
<b>Total</b>	<b>R\$ 210.355.320,83</b>	<b>R\$ 212.630.120,04</b>	<b>R\$ 2.274.799,21</b>

### 9.1.2 Análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística, observa-se que a variável com maior influência no resultado principal foi o custo de acompanhamento pós-progressão, cuja variação resultou em aumento de custos de variando entre R\$ 1.731.329,00 e R\$ 2.818.269,00. A segunda variável com maior influência foi a fração dos pacientes com LCM que chegam à segunda linha do tratamento. O diagrama de tornado da Figura 20 representa graficamente o impacto da variação desses e dos demais parâmetros testados.



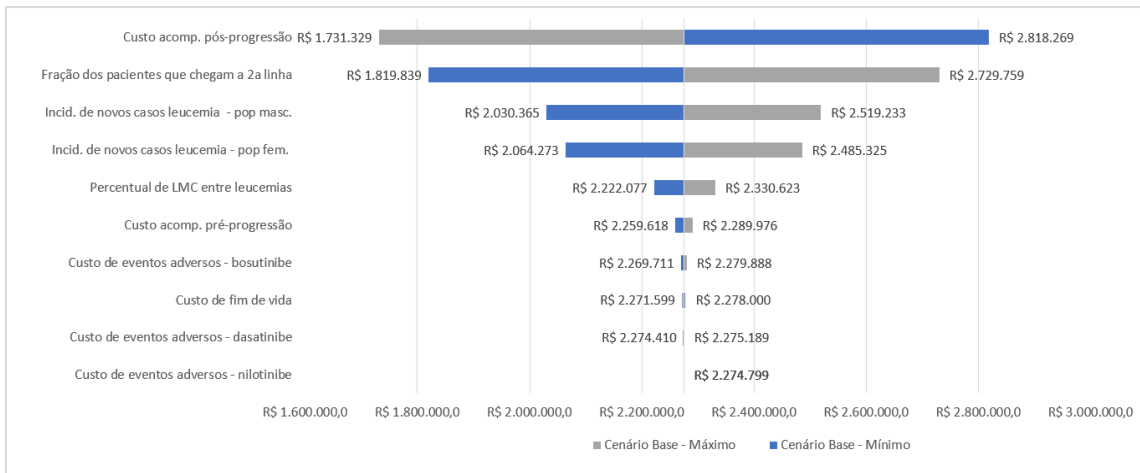


Figura 20. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário.

### 9.1.3 Análise de sensibilidade probabilística

A partir das 1.000 simulações pelo MMC, a incorporação do bosutinibe resultou em redução de custos em cinco anos em 100% das iterações, com valor médio de R\$ 2.305.367,58 DP: R\$ 921.339,37, mediana R\$ 2.194.180,56, e intervalo interquartil R\$ 1.193.816,72). O perfil de distribuição das estimativas de impacto orçamentário total pode ser avaliado na Figura 21.

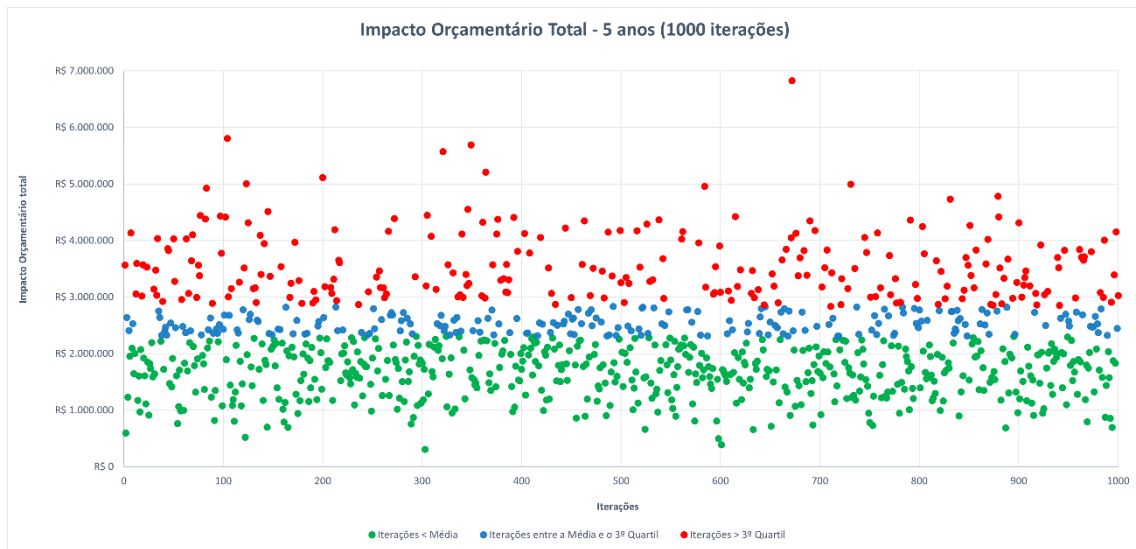


Figura 21. Gráfico de dispersão pelo Método de Monte Carlo das estimativas de impacto orçamentário de acordo com as simulações (N = 1.000).

### 9.1.4 Discussão

Foi realizada uma AIO com método transparente, utilizando-se as estimativas publicadas em janeiro de 2023 pelo INCA em relação à incidência de leucemias no país. Para

todas as demais variáveis epidemiológicas empregadas no modelo, foram conduzidas revisões rápidas da literatura no sentido de dar transparência aos dados selecionados. Para essas variáveis, foram utilizados os respectivos IC 95%, nas análises de sensibilidade (DSA e PSA), e no caso de múltiplas potenciais fontes, foi realizada meta-análises dos resultados.

Considerando-se a população elegível calculada, os resultados do modelo de impacto orçamentário indicam que a incorporação do bosutinibe para tratamento de pacientes com LMC Ph+ em segunda linha resultará em pequeno incremento de custos na ordem de R\$ 2,27 milhões no acumulado de cinco anos. Essa análise é conservadora, uma vez que utiliza os menores custos de nilotinibe e dasatinibe no BPS. Na análise de sensibilidade determinística, os resultados foram robustos, com gastos incrementais ficando sempre abaixo de R\$ 3 milhões em 5 anos.

Algumas limitações devem ser consideradas. A ausência de dados diretos de incidência e prevalência de LMC no Brasil tornou necessária a estimativa indireta através da incidência de leucemia, com uso de dados da literatura internacional para estimar a proporção de LMC dentro do total de leucemias. Ainda assim, o uso de métodos validados de revisão sistemática, e a meta-análise dos resultados obtidos, buscaram tornar o processo de obtenção dessas variáveis transparente e imparcial.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da introdução dos TKIs na prática clínica, a LMC passou a ser considerada uma doença crônica, dado o aumento expressivo da sobrevida dos pacientes. Com isso, a incidência da LMC se manteve estável nos últimos anos; porém, houve um aumento significativo da prevalência dos casos controlados da doença (111). A expectativa de vida dos pacientes com LMC se aproxima à da população geral, sendo que a SG em 5 anos dos pacientes com LMC é ligeiramente menor do que a da população geral. E, essa diferença é justificada, em partes, pelo aumento da incidência de outras doenças e da morbidade causada pelas doenças cardiovasculares, principalmente, em pacientes idosos (111).

Assim, o presente relatório avaliou as evidências do uso do bosutinibe no tratamento de segunda linha de pacientes com LMC Ph+ na fase crônica com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe. A RS com MAIC foi considerada como fonte de evidência de estudo comparativo entre bosutinibe vs. dasatinibe e bosutinibe vs nilotinibe. Esse estudo aponta que não houve diferença entre as intervenções comparadas em relação aos desfechos primários SG e RCM; porém, em relação ao desfecho SLP, o bosutinibe apresentou uma probabilidade significativamente menor de apresentar um evento de morte ou progressão quando comparado ao dasatinibe ou ao nilotinibe. Em outras palavras, o medicamento mostrou uma significância clínica, mostrado pelo limite inferior do IC do HR < 0,65 em ambas as comparações.

Esses resultados são importantes, visto que a seleção do TKI para o tratamento da LMC depende de diversos fatores, tais como: presença de comorbidades; utilização concomitante de medicamentos para tratamento de tais comorbidades; presença de fatores de risco; além dos fatores que podem influenciar a adesão ao tratamento com o TKI, como a melhor comodidade posológica possível (36). Esse fato é tão relevante que o próprio PCDT da LMC publicado pelo Ministério da Saúde em 2021 ressalta que, como o nilotinibe deve ser administrado mais de uma vez por dia e fora das refeições, ele pode reduzir a adesão ao tratamento da doença (21). Na prática clínica, a equipe médica assistente deve avaliar, cuidadosamente, a presença de fatores de risco, como doenças cardiovasculares, metabólicas e/ou pulmonares (36). Além disso, alguns EAs se manifestam nas primeiras semanas ou meses de tratamento, enquanto outros podem aparecer somente após anos, sendo que a incidência aumenta ao longo do tempo de exposição aos TKIs, gerando a necessidade de acompanhamento dos pacientes nos estudos clínicos (36).

Diante deste cenário, alguns autores sugerem recomendações para escolha dos TKIs em pacientes com LMC, a partir das características dos pacientes em termos de presença de comorbidades e utilização concomitante de outros medicamentos. Assim, para pacientes com comorbidades cardíacas e vasculares, deve haver preferência ao tratamento com imatinibe ou bosutinibe; na presença de doenças pulmonares, o médico assistente deve priorizar o uso de bosutinibe, imatinibe ou nilotinibe. Em caso de diabetes, uma condição clínica muito prevalente na população geral e, por consequência, em pacientes com LMC, devem ser priorizados os medicamentos bosutinibe, dasatinibe ou imatinibe. Nos casos de doenças gastrointestinais, renais e hepáticas, o médico deve considerar a escolha do dasatinibe ou nilotinibe.

Para viabilizar a incorporação do bosutinibe no SUS, a empresa apresentou uma proposta de preço com desconto de 79,3% em relação ao PMVG18%, com menor custo de tratamento em relação ao nilotinibe (o qual representa 43% dos pacientes tratados no SUS). Na ACU o bosutinibe se mostrou dominante na comparação com nilotinibe, sendo que na comparação com dasatinibe, a RCEI/QALY foi de R\$ 18,1 mil. Na AIO, os custos incrementais foram de R\$ 2,3 milhões em cinco anos; portanto, pequeno frente aos benefícios clínicos aos pacientes com LMC Ph+, especialmente, para aqueles com comorbidades crônicas. Esses resultados econômicos seriam ainda mais expressivos em caso de se igualar a carga tributária dos três medicamentos, visto que nilotinibe é isento de Pis/Cofins e ICMS e dasatinibe é isento de Pis/Cofins, e o bosutinibe tem carga tributária de 30%.

## 11 REFERÊNCIAS

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2022;97(9):1236-56.
2. Cortes J, Pavlovsky C, Sauße S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2021;398(10314):1914-26.
3. Houshmand M, Simonetti G, Circosta P, Gaidano V, Cignetti A, Martinelli G, et al. Chronic myeloid leukemia stem cells. *Leukemia.* 2019;33(7):1543-56.
4. American Cancer Society. ACS. Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia 2024 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>].
5. Cella D, Nowinski CJ, Frankfurt O. The impact of symptom burden on patient quality of life in chronic myeloid leukemia. *Oncology.* 2014;87(3):133-47.
6. Zhou T, Medeiros LJ, Hu S. Chronic Myeloid Leukemia: Beyond BCR-ABL1. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13(6):435-45.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Chronic Myelogenous Leukemia. 2024 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf)].
8. National Cancer Institute. NCI-NIH. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Myeloid Leukemia (CML) 2024 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>].
9. American Cancer Society. ACS. What Is Chronic Myeloid Leukemia? 2024 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/what-is-cml.html>].
10. Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. *Blood.* 2020;136(22):2507-12.
11. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, Guilhot F, Deininger M, Fava C, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(7):553-61.
12. Breccia M, Colafigli G, Molica M, Scalzulli E, Diverio D, Latagliata R, et al. Timing and deepness of response to tyrosine kinase inhibitors as a measure of potential treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia patients managed in the real-life. *Am J Hematol.* 2017;92(12):E668-e70.
13. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, D'Adda M, Stagno F, et al. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400 mg twice daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2015;100(9):1146-50.
14. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014;123(4):494-500.
15. Cortes JE, Jean Khoury H, Kantarjian H, Brümmendorf TH, Mauro MJ, Matczak E, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol.* 2016;91(6):606-16.
16. World Health Organization. WHO. Cancer today - Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022 2024 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>].

17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
18. Instituto Nacional de Câncer. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil 2023 [Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>].
19. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
20. Instituto Nacional de Câncer. INCA. Atlas on-line de mortalidade 2024 [Available from: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>].
21. Ministério da Saúde. MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto 2021 [Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210318\\_portal\\_portaria\\_conjunta-pcdt\\_lmc\\_adulto.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210318_portal_portaria_conjunta-pcdt_lmc_adulto.pdf)].
22. Neves WBD, Brito AM, Vasconcelos AP, Melo F, Melo RAM. Incidence and spatial distribution of Chronic Myeloid Leukemia by regions of economic development in the state of Pernambuco, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(3):212-5.
23. Adnan-Awad S, Kim D, Hohtari H, Javarappa KK, Brandstoetter T, Mayer I, et al. Characterization of p190-Bcr-Abl chronic myeloid leukemia reveals specific signaling pathways and therapeutic targets. *Leukemia.* 2021;35(7):1964-75.
24. Awad SA, Hohtari H, Javarappa KK, Brandstoetter T, Kim D, Potdar S, et al. BCR-ABL1 p190 in CML: A Minor Breakpoint with a Major Impact. *Blood.* 2019;134(Supplement\_1):190-.
25. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Rios MB, Abruzzo L, Verstovsek S, et al. Sudden blastic transformation in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Blood.* 2006;107(2):480-2.
26. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-99.
27. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(11):850-8.
28. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood.* 2011;118(3):686-92.
29. Mukherjee S, Kalaycio M. Accelerated Phase CML: Outcomes in Newly Diagnosed vs. Progression From Chronic Phase. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(2):86-93.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Chronic myeloid leukemia - Version 2 2023 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf)].
31. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-84.
32. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.

33. Valent P. Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica*. 2011;96(10):1395-7.
34. Saydam G, Ali R, Demir AM, Eskazan AE, Guvenc B, Haznedaroglu IC, et al. The effect of comorbidities on the choice of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol Oncol*. 2022;11(1):ljh38.
35. Alves R, Gonçalves AC, Rutella S, Almeida AM, De Las Rivas J, Trougakos IP, et al. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia-From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19).
36. Lipton JH, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Garcia-Gutiérrez V, Deininger MW, Cortes JE. Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia - What to look for when treatment-free remission is not an option. *Blood Rev*. 2022;56:100968.
37. BOSULIF (BOSUTINIBE). Comprimidos revestidos. Responsável técnico Andrea T. Nichele. : Pfizer Brasil Ltda., 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/2257592?nomeProduto=BOSULIF>. Acesso em: 4 jul. 2023. .
38. Higgins J, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2023* [Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>].
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
40. Ministério da Saúde. MS. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos 2021 [Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes\\_metodologicas\\_ptc.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf)].
41. Ministério da Saúde. MS. DIRETRIZES METODOLÓGICAS ELABORAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS 2021 [Available from: [https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622\\_Diretriz\\_Revisao\\_Sistemática\\_2021.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistemática_2021.pdf)].
42. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res*. 2021;11(4):1121-31.
43. Lebowitz D, Kay A, Berg W, Baladi JF, Zheng J. Progression-free survival: gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J*. 2009;15(5):386-94.
44. Gyawali B, Eisenhauer E, Tregear M, Booth CM. Progression-free survival: it is time for a new name. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):328-30.
45. Dafni U, Karlis D, Pedeli X, Bogaerts J, Pentheroudakis G, Tabernero J, et al. Detailed statistical assessment of the characteristics of the ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) threshold rules. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000216.
46. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100332.

47. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3486-92.
48. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood.* 2011;118(17):4567-76.
49. National Cancer Institute. NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 2017 [Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)].
50. Rathbone J, Carter M, Hoffmann T, Glasziou P. Better duplicate detection for systematic reviewers: evaluation of Systematic Review Assistant-Deduplication Module. *Syst Rev.* 2015;4(1):6.
51. Rethlefsen ML, Page MJ. PRISMA 2020 and PRISMA-S: common questions on tracking records and the flow diagram. *J Med Libr Assoc.* 2022;110(2):253-7.
52. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews 2024 [Available from: <https://www.rayyan.ai/>].
53. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
54. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj.* 2016;355:i4919.
55. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth.* 2020;18(10):2127-33.
56. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS. LORBRENA® (Lorlatinibe) como segunda linha e linhas posteriores para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas ALK positivo. 2022 [
57. GRADEpro 2024 [Available from: <https://www.gradepro.org/>].
58. GRADE Handbook 2013 [Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>].
59. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj.* 2017;358:j4008.
60. Cortes JE, Muresan B, Mamolo C, Cappelleri JC, Crescenzo RJ, Su Y, et al. Matching-adjusted indirect comparison of bosutinib, dasatinib and nilotinib effect on survival and major cytogenetic response in treatment of second-line chronic phase chronic myeloid leukemia. *Current Medical Research and Opinion.* 2019;35(9):1615-22.
61. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3204-12.



62. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, le Coutre P, Brummendorf TH, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*. 2014;123(15):2317-24.
63. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016;91(9):869-74.
64. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-5.
65. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107-12.
66. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol*. 2014;89(7):732-42.
67. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Kantarjian HM, Kim DW, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. *Haematologica*. 2018;103(8):1298-307.
68. Emole J, Talabi T, Pinilla-Ibarz J. Update on the management of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia: role of nilotinib. *Biologics*. 2016;10:23-31.
69. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-7.
70. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(6):940-7.
71. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-11.
72. Muresan B, Hu Y, Postma MJ, Ouwens MJ, Heeg B. PCN63 - REVIEW OF NICE HTA SUBMISSIONS INCLUDING MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS AND SIMULATED TREATMENT COMPARISONS. *Value in Health*. 2018;21:S24.
73. Canada's Drug and Health Technology Agency. Bosutinib (Bosulif). pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC): Final Recommendation 2015 [Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_bosutinib\\_bosulif\\_cml\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_bosutinib_bosulif_cml_fn_rec.pdf)].
74. Huang X, Jiang Q, Hu J, Li J, Jin J, Meng F, et al. Four-year follow-up of patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia receiving dasatinib: efficacy and safety. *Front Med*. 2019;13(3):344-53.
75. Santoleri F, Ranucci E, La Barba G, Colasanto I, Scaldaferrri M, Cattel F, et al. Adherence, persistence and efficacy of dasatinib and nilotinib in the treatment of patients resistant or intolerant to imatinib with chronic myeloid leukemia in chronic phase: an Italian multicenter study over two years in real life. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(3):477-81.

76. National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta401/documents/final-appraisal-determination-document>].
77. Canada's Drug and Health Technology Agency. Bosutinib (Bosulif) for Chronic Myeloid Leukemia: pCODR expert review committee (pERC) final recommendation [Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/RFA0002BosutinibCML\\_FnRec\\_2019-07-31\\_Post\\_01Aug2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/RFA0002BosutinibCML_FnRec_2019-07-31_Post_01Aug2019_final.pdf)].
78. Scottish Medicines Consortium. bosutinib (Bosulif®) is accepted for use within NHS Scotland. 2015 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bosutinib-bosulif-resubmission-91013/>].
79. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Drug utilisation sub-committee (DUSC) 2019 [Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/participants/public-release-docs/2019-10/cml-review-dusc-prd-2019-10-final.PDF>].
80. Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Philadelphia Chromosome Positive Leukemias [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261846>].
81. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. SCTIE. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição. 2014 [Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf)].
82. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BJOG*. 2022;129(3):336-44.
83. 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*. 2007;110(10):3540-6.
84. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health*. 2010;13(1):103-11.
85. Muresan B, Mamolo C, Cappelleri JC, Postma MJ, Heeg B. Cost-Effectiveness of Bosutinib for the Treatment of Adult Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia in the Second-Line Setting. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(6):929-40.
86. 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. *Pharmacoecon Open*. 2022;6(1):95-104.
87. Ghatnekar O, Hjalte F, Taylor M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib--a Swedish model application. *Acta Oncol*. 2010;49(6):851-8.
88. Hirt C, Iannazzo S, Chiroli S, McGarry LJ, le Coutre P, Stenke L, et al. Cost Effectiveness of the Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Ponatinib, vs. Second-Generation TKIs or Stem Cell Transplant, as Third-Line Treatment for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(4):555-67.

89. Rafael Araujo, Kélem de Nardi Chagas, Camila Nabeshima, Camila Pepe, Graziela Bernardino, Donato B. Custo-efetividade do dasatinibe versus nilotinibe no tratamento de segunda linha da leucemia mieloide crônica (LMC) na perspectiva do Sistema Privado de Saúde do Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2014;6 (3):111-20.
90. Breccia M, Chiodi F, Nardoza AP, Valsecchi D, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Real-World Analysis of the Therapeutic Management and Disease Burden in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Later Lines in Italy. *J Clin Med*. 2022;11(13).
91. Mark Mitchell, Baurzhan Muftakhidinov, Tobias Winchen, Alexander Wilms, Bas van Schaik, badshah400, et al. markumitchell/engage-digitizer: Nonrelease (v12.2.1). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3941227>. 2020.
92. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology*. 2011;11(1):139.
93. Wan X, Peng L, Li Y. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study. *PloS one*. 2015;10(3):e0121353.
94. Baio G. survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling. *Journal of Statistical Software*. 2020;95(14):1 - 47.
95. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. 2024 [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/download.jsp>].
96. SPRYCEL - DASATINIBE. comprimidos revestidos. Responsável técnico Tais Helena Daronco Conti. : BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA, 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SPRYCEL>. Acesso em: 4 jul. 2023. .
97. TASIGNA (NILOTINIBE). Cápsulas. Responsável técnico Flavia Regina Pegorer. : Novartis Biociências S.A., 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/508917?nomeProduto=TASIGNA>. Acesso em: 4 jul. 2023. .
98. Brasil. Ministério da Saúde. MS. Banco de preços em saúde. BPS. 2024 [Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>].
99. Brave M, Goodman V, Kaminskas E, Farrell A, Timmer W, Pope S, et al. Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2008;14(2):352-9.
100. Loveman E, Cooper K, Bryant J, Colquitt JL, Frampton GK, Clegg A. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2012;16(23):iii-xiii, 1-137.
101. Brasil. Ministério da Saúde. MS. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário. 2012 [Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf)].
102. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Projeções da população. Tabelas. Projeções da população por sexo e idade simples (atualizada em 9/12/2020). 2024

[Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>].

103. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados gerais. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil - 2014-2024). 2024 [Available from: [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet\\_tx.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def)].
104. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(10):1385-415.
105. Utuama O, Mukhtar F, Pham YT, Dabo B, Manani P, Moser J, et al. Racial/ethnic, age and sex disparities in leukemia survival among adults in the United States during 1973-2014 period. *PLoS one*. 2019;14(8):e0220864.
106. Zhao J, Dahlén T, Brynolf A, Edgren G. Risk of hematological malignancy in blood donors: A nationwide cohort study. *Transfusion*. 2020;60(11):2591-6.
107. Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, Grokoski KC, Pereira MP, Bugs N, et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(3):222-8.
108. Porto LB, Zimmermann IR, Naves LA. Economics of Acromegaly Treatment in Brazil: A Budget Impact Analysis of Pituitary Surgery Compared with Long-Term Octreotide LAR. *Pharmacoecon Open*. 2019;3(2):247-54.
109. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação final da Risperidona no comportamento agressivo em adultos com transtorno bipolar. p. 1–46. [
110. Abdallah K, Huys I, Claes K, Simoens S. Methodological Quality Assessment of Budget Impact Analyses for Orphan Drugs: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2021;12:630949.
111. Dunlop HM, Bende B, Ruff SM, Kim A, Fisher JL, Grignol VP, et al. Disparities in Survival and NCCN Guideline-Concordant Care in Patients With Extremity Soft Tissue Sarcoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(1):26-33.

## Anexo 1. Estratégias de busca realizada nas bases de dados

**Quadro 42.** Estratégias de busca realizadas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Elsevier, Cochrane Library e na base de registros de ensaios clínicos Clinicaltrials.gov, utilizando termos combinados da população, intervenção e comparadores.

Bases de dados (data da busca)	Estratégia de busca realizada em 10 março de 2023	Número de referências
MEDLINE (via Pubmed)	((("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh]) OR ((Chronic Myelo* Leukemia*) OR (Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia*)) OR (Ph1-Positive Myelogenous Leukemia*))) AND (("bosutinib" [Supplementary Concept]) OR (((bosutinib) OR (bosulif) OR (SKI606)) OR (SKI-606)))) AND ((("Dasatinib"[Mesh]) OR (Sprycel)) OR (("nilotinib" [Supplementary Concept]) OR (tasigna)))	306
EMBASE (via Elsevier)	('chronic myeloid leukemia'/exp OR 'chronic myelo* leukemia*' OR 'philadelphia-positive myeloid leukemia*') AND ('bosutinib'/exp OR 'bosutinib' OR 'bosulif' OR 'ski606' OR 'ski-606') AND ('dasatinib'/exp OR 'dasatinib' OR 'sprycel' OR 'nilotinib'/exp OR 'nilotinib' OR 'tasigna')	1.838
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees #2 Chronic Myelo* Leukemia* #3 Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia* #4 Ph1 Positive Myelogenous Leukemia* #5 (OR #1-#4) #6 Bosutinib #7 Bosulif #8 #6 OR #7 #9 MeSH descriptor: [Dasatinib] explode all trees #10 Sprycel #11 #9 OR #10 #12 Nilotinib #13 Tasigna 46 #14 #12 OR #13 #15 #11 OR #14 #16 #5 AND #8 AND #15	29
Clinicaltrials.gov	Chronic Myeloid Leukemia AND Bosutinib AND (Dasatinib OR Nilotinib)	18
<b>Total</b>		<b>2.191</b>

## Anexo 2. Fluxograma de seleção dos estudos

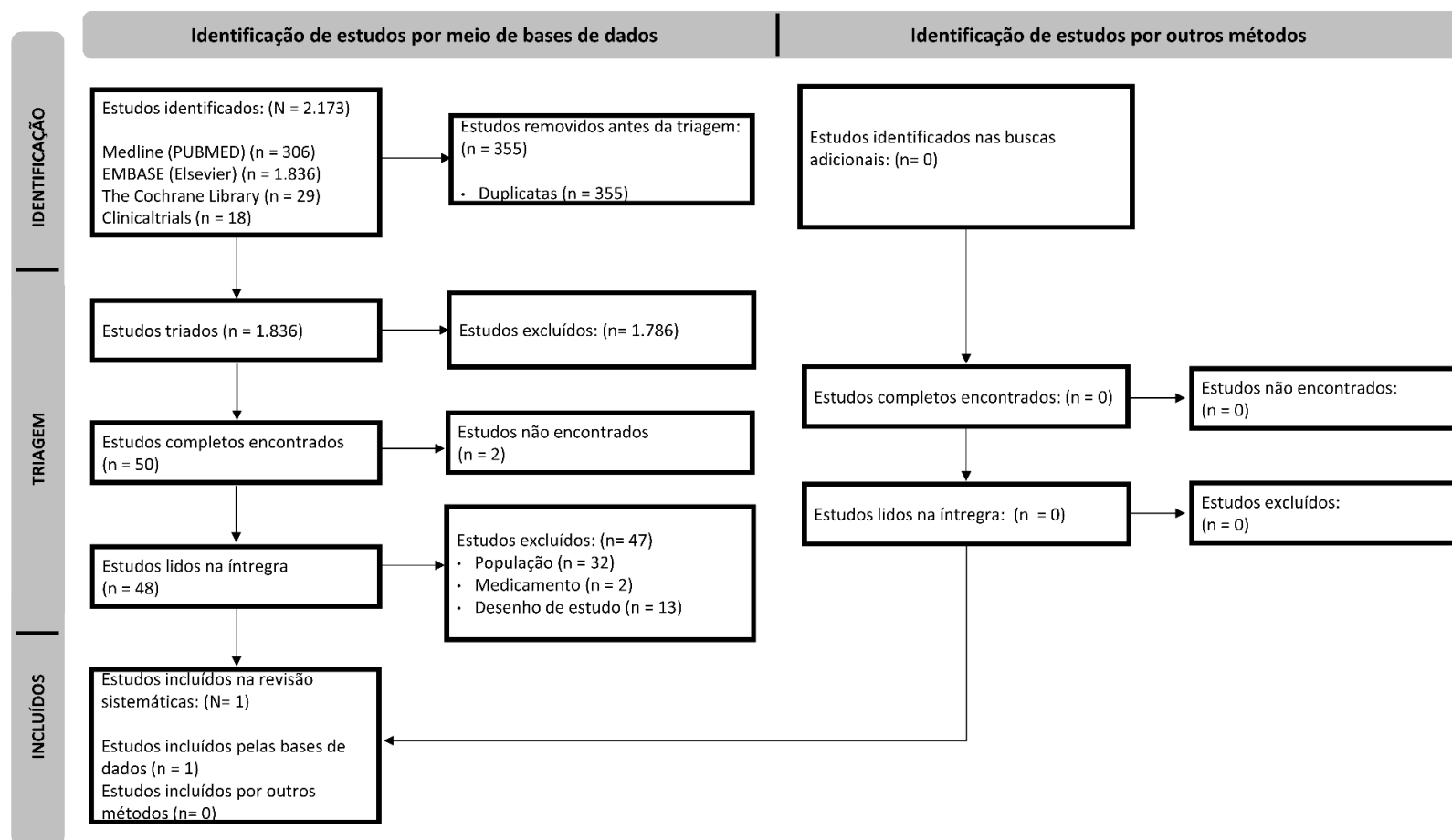


Figura 22. Fluxograma de seleção dos estudos

### Anexo 3. Estudos excluídos

**Quadro 43.** Estudos excluídos após análise do texto completo e motivos de exclusão.

Autor	Título	Motivo de exclusão
Szeto <i>et al.</i> , (2022) (1)	Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Real-World Patients with Chronic Myeloid Leukemia.	Outra população
Fachi <i>et al.</i> , (2019) (2)	Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis.	Outra população
SauBele <i>et al.</i> , (2022) (3)	Incidence, Prevalence, and Real-World Treatment Patterns in Chronic Myeloid Leukemia: Results from a Population-Representative German Claims Data Analysis.	Outra população
Stansfield <i>et al.</i> , (2013) (4)	Bosutinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia.	Outra população
Ferdinand <i>et al.</i> , (2012) (5)	Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review.	Outra população
Jain <i>et al.</i> , (2017) (6)	Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients.	Outra população
Fachi <i>et al.</i> , (2018) (7)	Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis.	Outra população
Fujioka <i>et al.</i> , (2018) (8)	Features of vascular adverse events in Japanese patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective study of the CML Cooperative Study Group database.	Outra população
Mulas <i>et al.</i> , (2021) (9)	Arterial Hypertension and Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis	Outra população
Çiftçiler <i>et al.</i> , (2023) (10)	A Systematic Review on Second Treatment-Free Remission (TFR) Attempt in Chronic Myeloid Leukemia (CML): Can it be Applied in Clinical Practice?	Outra população
Casavecchia <i>et al.</i> , (2022) (11)	Incidence of cardiovascular events in patients with chronic myeloid leukaemia treated with tyrosine kinase inhibitors	Outra população
Vener <i>et al.</i> , (2020) (12)	First-line imatinib vs second- And third-generation TKIs for chronic-phase CML: A systematic review and meta-analysis	Outra população
Mohanavelu <i>et al.</i> , (2021) (13)	Meta-Analysis of Gastrointestinal Adverse Events from Tyrosine Kinase	Outra população

	Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia.	
Hou <i>et al.</i> , (2021) (14)	Patient Demographics, Clinical Characteristics, and Medication Adherence to Treatment Among Patients on Oral Tyrosine Kinase Inhibitors in a Retail Pharmacy Setting	Outra população (resumo de evento)
Wang <i>et al.</i> , (2020) (15)	Predictors of Tyrosine Kinase Inhibitor Use Among Older Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the United States	Outra população (resumo de evento)
Atallah <i>et al.</i> , (2020) (16)	CML-246: Systematic Literature Review of the Efficacy of Available Interventions for Patients with Chronic-Phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Have Previously Been Treated with ≥2 Lines of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)	Outra população (resumo de evento)
Viana <i>et al.</i> , (2019) (17)	Assessing the Clinical Significance of Major (MMR) and Deep (DMR) Molecular Responses for Overall (OS), Progression-Free (PFS) and Event-Free (EFS) Survival in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)	Outra população (resumo de evento)
Cortes <i>et al.</i> , (2013) (18)	Bosutinib as therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia following failure with imatinib plus dasatinib and/or nilotinib: 36-month update	Outra população (resumo de evento)
Khoury <i>et al.</i> , (2012) (19)	Bosutinib as therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia following failure with imatinib plus dasatinib and/or nilotinib: 24-month minimum follow-up update	Outra população (resumo de evento)
Nesr <i>et al.</i> , (2022) (20)	Real-world management of patients with chronic myeloid leukaemia (cml): first analysis from the uk national registry for cml	Outra população (resumo de evento)
Shah <i>et al.</i> , (2021) (21)	Pulmonary hypertension associated with bcr-abl tyrosine kinase inhibitors: a pharmacovigilance analysis	Outra população (resumo de evento)
Byrne <i>et al.</i> , (2020) (22)	Real-world data from the United Kingdom on the sequencing of second generation tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia	Outra população (resumo de evento)
Garreta <i>et al.</i> , (2020) (23)	Analysis of the toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia	Outra população (resumo de evento)
Nodzon <i>et al.</i> , (2019) (24)	A Systematic Review of Cardiovascular Adverse Events in Chronic Myeloid Leukemia Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Mitigation Strategies	Outra população (resumo de evento)
Saez-Perdomo <i>et al.</i> , (2019) (25)	Real life experience in CML patients in canary island	Outra população (resumo de evento)



Levy <i>et al.</i> , (2018) (26)	Real-world comparisons of cardiovascular events between different tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia	Outra população (resumo de evento)
Haguet <i>et al.</i> , (2016) (27)	Cardiovascular effect of BCR-ABL TKIs: A meta-analysis and systematic review of arterial and venous occlusive events	Outra população (resumo de evento)
Chai-Adisaksopha <i>et al.</i> , (2015) (28)	Pulmonary complications in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, a systematic review and meta-analysis	Outra população (resumo de evento)
Hillis <i>et al.</i> , (2015) (29)	Cardiovascular events in patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Chatree Chai-Adisaksopha	Outra população (resumo de evento)
Lee <i>et al.</i> , (2014) (30)	BCR-ABL1 transcript of 7.93% at 3 months is an early predictor for long-term survival to second-line therapy using next generation tyrosine kinase inhibitors in imatinib-resistant chronic phase chronic myeloid leukemia	Outra população (resumo de evento)
Chae <i>et al.</i> , (2013) (31)	Adverse prognosis of extramedullary disease in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era: A cohort study of 283 blastic phase CML patients	Outra população (resumo de evento)
Chae <i>et al.</i> , (2012) (32)	Prognostic factors in the blastic and accelerated phase of patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era	Outra população (resumo de evento)
Borgia <i>et al.</i> , (2011) (33)	BCR-ABL mutations in imatinib resistant patients with CML and impact of second generation kinase inhibitors on baseline mutations treatment-a study on behalf of Latin American leukemia net (lalnet)	Outra intervenção
Miljkovic <i>et al.</i> , (2012) (34)	Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients.	Outra intervenção (dados insuficientes)
Breccia <i>et al.</i> , (2023) (35)	The Economic Burden of Chronic Myeloid Leukemia in Patients with Later Lines: Findings from a Real-World Analysis in Italy.	Outro desfecho
Caocci <i>et al.</i> , (2020) (36)	Long-term mortality rate for cardiovascular disease in 656 chronic myeloid leukaemia patients treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors	Outro desfecho
Caocci <i>et al.</i> , (2019) (37)	Recurrent arterial occlusive events in patients with chronic myeloid leukemia treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors and role of secondary prevention	Outro desfecho
Breccia <i>et al.</i> , (2022) (38)	Real-World Analysis of the Therapeutic Management and Disease Burden in	Outro desfecho

Chronic Myeloid Leukemia Patients with Later Lines in Italy		
Miljkovic <i>et al.</i> , (2021) (39)	Real-world tyrosine kinase inhibitor treatment pathways, monitoring patterns and responses in patients with chronic myeloid leukaemia in the United Kingdom: the UK TARGET CML study	Outro desfecho
Chiwata <i>et al.</i> , (2021) (40)	Efficacy and cardiovascular adverse events of long-term treatment with tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: A report from the nagasaki CML study group	Outro desfecho
Muresan <i>et al.</i> , (2021) (41)	Cost-Effectiveness of Bosutinib for the Treatment of Adult Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia in the Second-Line Setting.	Outro desenho de estudo
Cortes <i>et al.</i> , (2021) (42)	Long-term cardiac, vascular, hypertension, and effusion safety of bosutinib in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia resistant or intolerant to prior therapy	Outro desenho de estudo
Saussele <i>et al.</i> , (2011) (43)	Second line therapy with second generation TKI after intolerance to imatinib based treatments showed high overall survival in contrast to second line therapy after resistance	Outro desenho de estudo (resumo de evento)
Mukherjee <i>et al.</i> , (2020) (44)	Effectiveness of Second-Line (2L) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy after Resistance or Intolerance to a Prior TKI in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP)	Outro desenho de estudo (resumo de evento)
Avxentyev <i>et al.</i> , (2018) (45)	Cost-effectiveness and budget impact analysis of nilotinib for the second line treatment of chronic myeloid leukemia in the Russian Federation	Outro desenho de estudo (resumo de evento)
Muresan <i>et al.</i> , (2016) (46)	Matching-adjusted indirect treatment comparison of bosutinib, dasatinib, nilotinib and ponatinib on survival for second line chronic phase chronic myeloid leukemia patients	Dados insuficientes (resumo de evento)
Chamoun <i>et al.</i> , (2017) (47)	Long-term outcome of CML patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors in the second line: a single center experience	Dados insuficientes (resumo de evento)

### Referências dos estudos excluídos

1. Szeto AH, Bucci T, Deal A, Zhu A, Ahmad M, Cass AS, et al. Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Real-World Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *Ann Pharmacother.* 2022;56(7).
2. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, Rotta I, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(10).

3. Saußele S, Kohlbrenner K, Vogelmann T, Schubert T. Incidence, Prevalence, and Real-World Treatment Patterns in Chronic Myeloid Leukemia: Results from a Population-Representative German Claims Data Analysis. *Oncol Res Treat.* 2022;45(7).
4. Stansfield L, Hughes TE, Walsh-Chocolaad TL. Bosutinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *Ann Pharmacother.* 2013;47(12).
5. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med.* 2012;3.
6. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour EJ, Nogueras Gonzalez G, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer.* 2017;123(22).
7. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, Aguiar KS, Lenzi L, Figueiredo BC, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;104.
8. Fujioka I, Takaku T, Iriyama N, Tokuhira M, Kimura Y, Sato E, et al. Features of vascular adverse events in Japanese patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective study of the CML Cooperative Study Group database. *Ann Hematol.* 2018;97(11).
9. Mulas O, Caocci G, Mola B, La Nasa G. Arterial Hypertension and Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol [Internet].* 2021;12. Disponível em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636149097&from=export",
10. Çiftçiler R, Akın MG, Erat Z, Eşkazan AE. A Systematic Review on Second Treatment-Free Remission (TFR) Attempt in Chronic Myeloid Leukemia (CML): Can it be Applied in Clinical Practice? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet].* 2023;23(1). Disponível em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2021048336&from=export",
11. Casavecchia G, Spinosa G, De Gennaro L, Zicchino S, Gravina M, Magnesa M, et al. Incidence of cardiovascular events in patients with chronic myeloid leukaemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Acta Cardiol.* 2022;77(2).
12. Vener C, Banzi R, Ambrogi F, Ferrero A, Saglio G, Pravettoni G, et al. First-line imatinib vs second- And third-generation TKIs for chronic-phase CML: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv [Internet].* 2020;4(12). Disponível em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006861571&from=export",
13. Mohanavelu P, Mutnick M, Mehra N, White B, Kudrimoti S, Kluesner KH, et al. Meta-analysis of gastrointestinal adverse events from tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *Cancers (Basel) [Internet].* 2021;13(7). Disponível em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006866951&from=export",
14. Hou J, Kirkham HS, Buzzelli J, Pfeifer A, Broadus A. Patient Demographics, Clinical Characteristics, and Medication Adherence to Treatment Among Patients on Oral Tyrosine Kinase Inhibitors in a Retail Pharmacy Setting. *Blood [Internet].* 2021;138. Disponível em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016083073&from=export",
15. Wang R, Shallis RM, Bewersdorf JP, Zeidan AM, Huntington SF, Ma X, et al. Predictors of Tyrosine Kinase Inhibitor Use Among Older Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the United States. *Blood [Internet].* 2020;136. Disponível em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013854991&from=export",
16. Atallah E, Patwardhan P, Mojebi A, Maegawa R, Wu P, Thakur D, et al. CML-246: Systematic Literature Review of the Efficacy of Available Interventions for Patients with Chronic-Phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Have Previously Been Treated with  $\geq 2$  Lines of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet].* 2020;20. Disponível em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010282426&from=export",
17. Viana R, Mojebi A, Aimone P, Chan K, Shirali R, Goring S. Assessing the Clinical Significance of Major (MMR) and Deep (DMR) Molecular Responses for Overall (OS), Progression-Free (PFS) and Event-Free

- (EFS) Survival in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2019;19. Disponible em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002686167&from=export",
18. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim DW, Conlan MG, et al. Bosutinib as therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia following failure with imatinib plus dasatinib and/or nilotinib: 36-month update. *Blood* [Internet]. 2013;122(21). Disponible em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71264008&from=export
  19. Khoury HJ, Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, Marin D, Dorlhiac-Llacer PE, et al. Bosutinib as therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia following failure with imatinib plus dasatinib and/or nilotinib: 24-month minimum follow-up update. *Blood* [Internet]. 2012;120(21). Disponible em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70962811&from=export
  20. Nesr G, Szydlo R, Braithwaite B, Frackelton S, Mathew P, Hashmi M, et al. Real-world management of patients with chronic myeloid leukaemia (cml): first analysis from the uk national registry for cml. *Hemasphere* [Internet]. 2022;6. Disponible em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L638937775&from=export",
  21. Shah P, Pandya K, Soror N, Goldstein L. Pulmonary hypertension associated with bcr-abl tyrosine kinase inhibitors: a pharmacovigilance analysis. *Chest* [Internet]. 2021;160(4). Disponible em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014928889&from=export",
  22. Byrne J, Mead A, Oakervee H, Campbell G, Amott I, Goringe A, et al. Real-world data from the United Kingdom on the sequencing of second generation tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2020;189. Disponible em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633023312&from=export",
  23. Garreta G, Manzanegue A, Velez P, Giralt M, Castells G, Arcenillas P, et al. Analysis of the toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia. *European Journal of Hospital Pharmacy* [Internet]. 2020;27. Disponible em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633106404&from=export",
  24. Nodzon L, Tinsley S, Fradley M. A Systematic Review of Cardiovascular Adverse Events in Chronic Myeloid Leukemia Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Mitigation Strategies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2019;19. Disponible em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002685876&from=export",
  25. Saez-Perdomo M, López Rodríguez JF, Lakhwani S, González San Miguel JD, Luzardo H, Herranz N, et al. Real life experience in CML patients in canary island. *Hemasphere* [Internet]. 2019;3. Disponible em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629912149&from=export
  26. Levy MY, Xie L, Wang Y, Neumann F, Srivastava S, Naranjo D, et al. Real-world comparisons of cardiovascular events between different tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2018;132. Disponible em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L626457085&from=export",
  27. Haguët H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM, Douxfils J. Cardiovascular effect of BCR-ABL TKIs: A meta-analysis and systematic review of arterial and venous occlusive events. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2016;14. Disponible em: ["https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72307761&from=export",
  28. Chai-Adisaksopha C, Calvin D, Hillis CM. Pulmonary complications in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, a systematic review and meta-analysis. *Blood* [Internet]. 2015;126(23). Disponible em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72174720&from=export
  29. Hillis CM, Lam W. Cardiovascular events in patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Chai-Adisaksopha. Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015;33(15). Disponible em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72014395&from=export

30. Lee SE, Choi SY, Oh YJ, Kim SH, Song HY, Yoo HL, et al. BCR-ABL1 transcript of 7.93% at 3 months is an early predictor for long-term survival to second-line therapy using next generation tyrosine kinase inhibitors in imatinib-resistant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2014;124(21). Disponible em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71762150&from=export>
31. Chae YK, Kantarjian HM, Baljevic M, Quintás-Cardama A, Borthakur G, Kadia TM, et al. Adverse prognosis of extramedullary disease in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era: A cohort study of 283 blastic phase CML patients. *Blood* [Internet]. 2013;122(21). Disponible em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71266289&from=export>
32. Chae YK, Kantarjian HM, Romo CG, Whitaker C, Jabbour EJ, O'Brien S, et al. Prognostic factors in the blastic and accelerated phase of patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era. *Blood* [Internet]. 2012;120(21). Disponible em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70962810&from=export>
33. Borgia Barbosa Pagnano K, Bendit I, Boquimpani C, De Souza C, Miranda E, Silveira R, et al. BCR-ABL mutations in imatinib resistant patients with CML and impact of second generation kinase inhibitors on baseline mutations treatment-a study on behalf of Latin American leukemia net (lalnet). *Haematologica* [Internet]. 2011;96. Disponible em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71698506&from=export>
34. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, Ibrahim AR, Szydlo R, Bua M, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2012;119(8).
35. Breccia M, Chiodi F, Nardoza AP, Valsecchi D, Perrone V, Sangiorgi D, et al. The Economic Burden of Chronic Myeloid Leukemia in Patients with Later Lines: Findings from a Real-World Analysis in Italy. *Adv Ther*. 2023;40(3).
36. Caocci G, Mulas O, Annunziata M, Luciano L, Abruzzese E, Bonifacio M, et al. Long-term mortality rate for cardiovascular disease in 656 chronic myeloid leukaemia patients treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cardiol* [Internet]. 2020;301. Disponible em: ["<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003701794&from=export>"],
37. Caocci G, Mulas O, Bonifacio M, Abruzzese E, Galimberti S, Orlandi EM, et al. Recurrent arterial occlusive events in patients with chronic myeloid leukemia treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors and role of secondary prevention. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;288. Disponible em: ["<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001863772&from=export>"],
38. Breccia M, Chiodi F, Nardoza AP, Valsecchi D, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Real-World Analysis of the Therapeutic Management and Disease Burden in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Later Lines in Italy. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(13). Disponible em: ["<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2017199576&from=export>"],
39. Milojkovic D, Cross NCP, Ali S, Byrne J, Campbell G, Dignan FL, et al. Real-world tyrosine kinase inhibitor treatment pathways, monitoring patterns and responses in patients with chronic myeloid leukaemia in the United Kingdom: the UK TARGET CML study. *Br J Haematol* [Internet]. 2021;192(1). Disponible em: ["<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005092464&from=export>"],
40. Chiwata M, Itonaga H, Sato S, Hashimoto M, Fujioka M, Kasai S, et al. Efficacy and cardiovascular adverse events of long-term treatment with tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: A report from the nagasaki CML study group. *Internal Medicine* [Internet]. 2021;60(14). Disponible em: ["<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013809338&from=export>"],
41. Muresan B, Mamolo C, Cappelleri JC, Postma MJ, Heeg B. Cost-Effectiveness of Bosutinib for the Treatment of Adult Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia in the Second-Line Setting. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(6).

42. Cortes JE, Kantarjian HM, Mauro MJ, An F, Nick S, Leip E, et al. Long-term cardiac, vascular, hypertension, and effusion safety of bosutinib in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia resistant or intolerant to prior therapy. *Eur J Haematol.* 2021;106(6).
43. Saussele S, Lauseker M, Proetel U, Müller MC, Hanfstein B, Schreiber A, et al. Second line therapy with second generation TKI after intolerance to imatinib based treatments showed high overall survival in contrast to second line therapy after resistance; Results of the randomized CML study IV. *Blood* [Internet]. 2011;118(21). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70771374&from=export>
44. Mukherjee S, Cao X, Sadek I, Maegawa R, Latremouille-Viau D, Pivneva I, et al. Effectiveness of Second-Line (2L) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy after Resistance or Intolerance to a Prior TKI in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP). *Blood* [Internet]. 2020;136. Disponível em: ["<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013848632&from=export>"],
45. Avxentyev NA, Frolov MY, Makarov AS. Cost-effectiveness and budget impact analysis of nilotinib for the second line treatment of chronic myeloid leukemia in the russian federation. *Value in Health* [Internet]. 2018;21. Disponível em: ["<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001402814&from=export>"],
46. Muresan B, Mamolo C, Cappelleri JC, Shapiro M, Crescenzo RJ, Su Y, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of bosutinib, dasatinib, nilotinib and ponatinib on survival for second line chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Blood* [Internet]. 2016;128(22). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614309310&from=export>
47. Chamoun K, Kantarjian HM, Akosile MA, Assi R, Ravandi F, Borthakur G, et al. Long-term outcome of CML patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors in the second line: a single center experience. *Blood* [Internet]. 2017;130. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01453176/full>

## Anexo 4. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta AMSTAR-2

**Quadro 44.** Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática por meio da ferramenta AMSTAR-2

Parâmetros	Cortes <i>et al.</i> , (2019)	Justificativas
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	O estudo não apresenta de forma clara a pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão e exclusão para os itens do PICO.
2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não mencionam a existência de um protocolo ou registro da revisão sistemática.
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	A descrição da metodologia é breve e os autores não explicam a seleção dos desenhos de estudo.
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não	Os autores relatam que buscaram nas bases de dados PubMed, Sociedade Americana de Oncologia Clínica, Sociedade Americana de Hematologia e Cochrane, porém não apresentam a estratégia de busca realizada.
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	O processo de seleção dos estudos não foi descrito.
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	O processo de extração de dados dos estudos não foi descrito.
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não forneceram uma lista dos estudos excluídos.
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input type="checkbox"/> Não	Os autores apresentam uma tabela com as características da população de cada estudo incluído, apresentam um parágrafo resumido sobre cada um deles, identificam os desfechos avaliados e o tempo de seguimento de cada um dos estudos e a definição de sobrevida livre de progressão para cada um dos estudos.
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluiu apenas estudos observacionais	Os autores não avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos, além disso foram utilizados apenas dados de braço único de cada estudo, mesmo que este fosse originalmente um ensaio clínico randomizado.
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	As fontes de financiamento dos estudos incluídos não foram relatadas.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem meta-análise	Os autores não realizaram meta-análise, a proposta da revisão sistemática foi realizar MAIC (do inglês, matching-adjusted treatment indirect comparison – MAIC)

12- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem meta-análise	Os autores não realizaram meta-análise, a proposta da revisão sistemática foi realizar MAIC (do inglês, matching-adjusted treatment indirect comparison – MAIC). Além disso os autores não avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos.
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Os autores não avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos, portanto não consideraram esta avaliação na interpretação ou discussão dos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Os autores abordam sobre a heterogeneidade dos estudos incluídos em relação a definição do desfecho sobrevida livre de progressão e realizam o método de MAIC, buscando ponderar a correspondência com as características as principais diferenças das características basais médias e variâncias disponíveis nos estudos incluídos.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem meta-análise	Os autores não realizaram meta-análise, a proposta da revisão sistemática foi realizar MAIC.
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Os autores declaram as fontes de financiamento e a relação destes com as empresas financiadoras.
Avaliação da confiança nos resultados da revisão	Criticamente baixa*	

\*Definido como mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não-críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser usada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis. Os itens definidos como críticos são os de nº 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15



## Anexo 5. Avaliação do risco de viés dos estudos primários

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Shah et al., (2008): SG	-	+	+	+	+	-
Shah et al., (2008): SLP	-	+	+	+	+	-
Shah et al., (2008): RMM	-	+	+	+	+	-
Shah et al., (2008): RCM	-	+	+	+	+	-
Shah et al., (2008): RCC	-	+	+	+	+	-
Shah et al., (2008): EA	-	+	+	+	+	-

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
- Some concerns  
+ Low

**Figura 23.** Avaliação do risco de viés por meio da ferramenta RoB 2, considerando os desfechos sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), resposta molecular maior (RMM), resposta citogenética maior (RCM), resposta citogenética completa (RCC) e eventos adversos não graves e graves (EA) do ensaio clínico randomizado de Shah et al., (2008) que avaliou a intervenção do dasatinibe comparando diferentes doses

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Gambacorti-Passerini et al., (2014): SG	!	!	+	+	+	+	+	!
Gambacorti-Passerini et al., (2014): SLP	!	!	+	+	+	+	+	!
Gambacorti-Passerini et al., (2014): RMM	!	!	+	+	X	+	+	!
Gambacorti-Passerini et al., (2014): RCM	!	!	+	+	X	+	+	!
Gambacorti-Passerini et al., (2014): RCC	!	!	+	+	X	+	+	!
Gambacorti-Passerini et al., (2014): EA	!	!	+	+	+	+	+	!
Kantarjian et al., (2011): SG	!	!	+	+	+	+	+	!
Kantarjian et al., (2011): SLP	!	!	+	+	+	+	+	!
Kantarjian et al., (2011): RMM	!	!	+	+	+	+	+	!
Kantarjian et al., (2011): RCM	!	!	+	+	+	+	+	!
Kantarjian et al., (2011): RCC	!	!	+	+	+	+	+	!
Kantarjian et al., (2011): EA	!	!	+	+	+	+	+	!

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
! Critical  
X Serious  
+ Low

**Figura 24.** Avaliação do risco de viés por meio do ROBINS-I considerando os desfechos sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), resposta molecular maior (RMM), resposta citogenética maior (RCM), resposta citogenética completa (RCC) e eventos adversos não graves e graves (EA) dos ensaios clínicos de braço único de Gambacorti-Passerini et al., (2014) (bosutinibe) e Kantarjian et al., (2011) (nilotinibe)

**Quadro 45.** Avaliação do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos primários.

Domínios	Questões de sinalização	Desfecho SG	Desfecho SLP	Desfecho RMM	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	"Neste estudo aberto de fase III, 670 pacientes com LMC-FC resistente ou intolerante ao imatinibe foram distribuídos aleatoriamente 1:1:1:1 entre quatro grupos de tratamento com dasatinibe: 100 mg uma vez ao dia, 50 mg duas vezes ao dia, 140 mg uma vez ao dia, ou 70 mg duas vezes ao dia."  "Os dados demográficos dos pacientes e as características basais da doença foram bem equilibrados (Tabela 1) e semelhantes a coortes de pacientes com LMC-FC e resistência ou intolerância ao imatinibe de estudos anteriores."
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Algumas preocupações</b>	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	S	S	S	Este é um estudo aberto, sem cegamento.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	S	S	S	
	2.3. Se <b>S/PS/NI</b> para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	N	N	N	
	2.4 Se <b>S/PS</b> para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	
	2.5. Se <b>S/PS/NI</b> para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	"Os dados de eficácia foram analisados para todos os pacientes designados aleatoriamente como parte de uma análise de intenção de tratar"

	<b>2.7</b> Se <b>N/PN/NI</b> para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	
<b>Viés devido a dados faltantes dos desfechos</b>	<b>3.1</b> Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	"Os dados de eficácia foram analisados para todos os pacientes designados aleatoriamente como parte de uma análise de intenção de tratar"
	<b>3.2</b> Se <b>N/PN/NI</b> para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	
	<b>3.3</b> Se <b>N/PN</b> para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	
	<b>3.4</b> Se <b>S/PS/NI</b> para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	
<b>Viés na mensuração dos desfechos</b>	<b>4.1</b> O método de mensuração do resultado foi inadequado?	N	N	N	"O protocolo definiu a progressão como aumento da contagem de glóbulos brancos, perda da resposta hematológica completa ou resposta citogenética maior, aumento de <sup>3</sup> 30% nas metáfases Ph+ ou transformação para a fase acelerada ou fase blástica da doença. A SLP foi definida como o tempo da randomização até a progressão da doença. A definição de SG foi o tempo da randomização até a morte e RMM foi definida como BCR-ABL<math>E0,1\%</math>"
	<b>4.2</b> A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	Estes são desfechos objetivos
	<b>4.3</b> Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	S	S	S	Este é um estudo aberto, sem cegamento

	<b>4.4</b> Se <b>S/PS/NI</b> para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N	N	N	Estes são desfechos objetivos
	<b>4.5</b> Se <b>S/PS/NI</b> para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	
<b>Viés na seleção dos resultados relatados</b>	<b>5.1</b> Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	"Este estudo foi registrado em ClinicalTrials.gov: NCT00123474."
	<b>5.2</b> ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	
	<b>5.3</b> ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	
<b>Viés Geral</b>	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Algumas preocupações</b>	

**Abreviações:** N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; RMM, reposta molecular maior; S, sim; SG, sobrevida global; sobrevida livre de progressão

**Quadro 46.** Avaliação do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos secundários.

Domínios	Questões de sinalização	Desfecho RCM	Desfecho RCC	Desfecho EA não graves e graves	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	"Neste estudo aberto de fase III, 670 pacientes com LMC-FC resistente ou intolerante ao imatinibe foram distribuídos aleatoriamente 1:1:1:1 entre quatro grupos de tratamento com dasatinibe: 100 mg uma vez ao dia, 50 mg duas vezes ao dia, 140 mg uma vez ao dia, ou 70 mg duas vezes ao dia." "Os dados demográficos dos pacientes e as características basais da doença foram bem equilibrados (Tabela 1) e semelhantes a coortes de pacientes com LMC-FC e resistência ou intolerância ao imatinibe de estudos anteriores."
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Algumas preocupações</b>	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	S	S	S	Este é um estudo aberto, sem cegamento.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	S	S	S	
	2.3. Se <b>S/PS/NI</b> para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	N	N	N	
	2.4 Se <b>S/PS</b> para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	
	2.5. Se <b>S/PS/NI</b> para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	"Os dados de eficácia foram analisados para todos os pacientes designados aleatoriamente como parte de uma análise de intenção de tratar"
	2.7 Se <b>N/PN/NI</b> para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em	NA	NA	NA	

	analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?				
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	
<b>Viés devido a dados faltantes dos desfechos</b>	<b>3.1</b> Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	"Os dados de eficácia foram analisados para todos os pacientes designados aleatoriamente como parte de uma análise de intenção de tratar" Os resultados de segurança foram avaliados para 166 participantes, dos 167 randomizados para o grupo de interesse.
	<b>3.2</b> Se <b>N/PN/NI</b> para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	
	<b>3.3</b> Se <b>N/PN</b> para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	
	<b>3.4</b> Se <b>S/PS/NI</b> para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	
<b>Viés na mensuração dos desfechos</b>	<b>4.1</b> O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	"Definições padrão de resposta citogenética de acordo com o número de metáfases Ph-positivas na medula óssea foram usadas (0%; resposta citogenética parcial, 0% a 35%; resposta citogenética menor, 35% a 65%; resposta citogenética mínima, 65% a 95%; sem resposta citogenética, 95% a 100%). "AEs durante os 6 anos de acompanhamento foram classificados com base no <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0</i> e registrados como ocorrências de pior grau."
	<b>4.2</b> A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	Estes são desfechos objetivos
	<b>4.3</b> Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	S	S	S	Este é um estudo aberto, sem cegamento

	<b>4.4</b> Se <b>S/PS/NI</b> para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N	N	N	Estes são desfechos objetivos
	<b>4.5</b> Se <b>S/PS/NI</b> para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	
<b>Viés na seleção dos resultados relatados</b>	<b>5.1</b> Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	"Este estudo foi registrado em ClinicalTrials.gov: NCT00123474."
	<b>5.2</b> ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	
	<b>5.3</b> ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	
	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	
<b>Viés Geral</b>	<b>Julgamento do risco de viés</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Algumas preocupações</b>	<b>Algumas preocupações</b>	

**Abreviações:** EA, eventos adversos; N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; RCM, resposta citogenética maior; RCC, resposta citogenética completa; S, sim

**Quadro 47.** Avaliação do risco de viés dos estudos pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos primários.

Domínios	Questões	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): SG (48,63,67)	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): SLP (48,63,67)	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): RMM (48,63,67)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): SG (61,66)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): SLP (61,66)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): RMM (61,66)	
<b>Viés devido ao confundimento</b>	<b>1.1.</b> Existe potencial para confundimento do efeito da intervenção neste estudo?	S	S	S	S	S	S	
	Se <b>N/PN</b> para 1.1: o estudo pode ser considerado de baixo risco de viés devido ao confundimento e não precisam ser consideradas outras perguntas de sinalização.							
	Se <b>S/PS</b> para 1.1: determine se há necessidade de cessar confundimento por variação de tempo.							
	<b>1.2</b> A análise foi baseada na divisão de tempo de seguimento dos participantes de acordo com intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Se <b>N/PN</b> , responda às questões relacionadas ao confundimento na linha de base (1.4 a 1.6).							
	Se <b>S/PS</b> prossiga para a questão 1.3.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	<b>1.3</b> As descontinuações ou trocas da intervenção estiveram provavelmente relacionadas a fatores que são prognósticos para o desfecho?							
	Se <b>N/PN</b> , responda às questões relacionadas ao confundimento na linha de base (1.4 a 1.6).							
	Se <b>S/PS</b> , responda às questões relacionadas à linha de base e ao confundimento por variação de tempo.	<b>Questões relacionadas apenas ao confundimento na linha de base</b>						
	<b>1.4</b> Os autores usaram um método de análise apropriado que controlou todos os domínios de confundimento importantes?	N	N	N	N	N	N	N
<b>1.5</b> Se <b>S/PS</b> para 1.4: os domínios de confundimento foram controlados por mensurações validadas e confiáveis pelas variáveis disponíveis neste estudo?	N	N	N	N	N	N	N	



	1.6 Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ser afetadas pela intervenção?	N	N	N	N	N	N
<b>Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo</b>							
	1.7 Os autores usaram um método de análise apropriado que ajustou todos os domínios de confundimento importantes e os domínios de confundimento por variação de tempo?	N	N	N	N	N	N
	1.8 Se <b>S/PS</b> para 1.7: Os domínios de confundimento foram ajustados por mensurações validadas e confiáveis pelas variáveis disponíveis neste estudo?	N	N	N	N	N	N
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>
<b>Viés na seleção dos participantes do estudo</b>	2.1 A seleção dos participantes no estudo (ou na análise) foi realizada com base nas características dos participantes observadas após o início da intervenção?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Se <b>N/PN</b> para 2.1: vá para 2.4.						
	2.2 Se <b>S/PS</b> para 2.1: as variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente estavam associadas à intervenção?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	2.3 Se <b>S/PS</b> para 2.2: as variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente foram influenciadas pelo desfecho ou pela causa do desfecho?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	2.4 O início do seguimento e o início da intervenção coincidem para a maioria dos participantes?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	2.5 Se <b>S/PS</b> para 2.2 e 2.3, ou <b>N/PN</b> para 2.4: foram utilizadas técnicas de ajuste com probabilidade de corrigir a presença de vieses de seleção?	N	N	N	N	N	N
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>
<b>Viés na classificação das intervenções</b>	3.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	S	S	S	S	S	S
	3.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	S	S	S	S	S	S
	3.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	N	N	N	N	N	N

	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés devido a desvios das intervenções pretendidas</b>	Se o objetivo deste estudo é acessar o efeito da atribuição para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.2						
	<b>4.1</b> Houve desvios da intervenção pretendida além do que seria esperado na prática usual?	N	N	N	N	N	N
	<b>4.2</b> Se S/PS para 4.1: os desvios de intervenção pretendida foram desequilibrados entre os grupos e provavelmente afetaram os desfechos?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.3 a 4.6						
	<b>4.3</b> Importantes cointervencões foram balanceadas entre os grupos de intervenção?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	<b>4.4</b> A intervenção foi implementada com sucesso para a maioria dos participantes?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	<b>4.5</b> Os participantes do estudo aderiram ao regime de intervenção designado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	<b>4.6</b> Se N/PN para 4.3, 4.4 ou 4.5: uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito do início e da aderência à intervenção?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés devido a dados faltantes</b>	<b>5.1</b> Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	S	S	N	S	S	S
	<b>5.2</b> Os participantes foram excluídos pela perda de dados do status da intervenção?	N	N	S	N	N	N
	<b>5.3</b> Os participantes foram excluídos pela perda de dados das variáveis necessárias para a análise?	N	N	S	N	N	N
	<b>5.4</b> Se PN/N para 5.1 ou S/PS para 5.2 ou 5.3: a proporção de participantes e as razões para perda de dados foram semelhantes entre as intervenções?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	<b>5.5</b> Se PN/N para 5.1 ou S/PS para 5.2 ou 5.3: existem evidências de que os desfechos eram robustos para a presença de dados faltantes?	NA	NA	NI	NA	NA	NA
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Grave<sup>a</sup></b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>

<b>Viés na mensuração dos desfechos</b>	<b>6.1</b> A mensuração do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N	N	N	N	N	N
	<b>6.2</b> Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	S	S	S	S	S	S
	<b>6.3</b> Os métodos de avaliação dos desfechos foram comparáveis entre os grupos de intervenção?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	<b>6.4</b> Houve algum erro sistemático na mensuração do desfecho relacionado à intervenção recebida?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés na seleção dos resultados reportados</b>	É provável que a estimativa do efeito relatada seja selecionada, com base nos resultados, de...						
	<b>7.1</b> Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	N	N	N	N	N	N
	<b>7.2</b> Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	N	N	N	N	N	N
	<b>7.3</b> Subgrupos diferentes?	N	N	N	N	N	N
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés Geral</b>	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>

**Abreviações:** NA, não aplicável; NI, não informado; S, sim; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; N, não; PS, provavelmente sim; RMM, resposta molecular maior

**Legenda:** a. A análise do desfecho RMM do estudo de Gambacorti-Passerini et al., (2014) excluiu pacientes da China, Índia Rússia e África do Sul.

**Quadro 48.** Avaliação do risco de viés dos estudos pela ferramenta ROBINS-I, considerando os desfechos secundários.

Domínios	Questões	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): RCM (48,63,67)	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): RCC (48,63,67)	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): EA (48,63,67)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): RCM (61,66)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): RCC (61,66)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): EA (61,66)
<b>Viés devido ao confundimento</b>	<b>1.1.</b> Existe potencial para confundimento do efeito da intervenção neste estudo?	S	S	S	S	S	S
	Se <b>N/PN</b> para 1.1: o estudo pode ser considerado de baixo risco de viés devido ao confundimento e não precisam ser consideradas outras perguntas de sinalização.						
	Se <b>S/PS</b> para 1.1: determine se há necessidade de cessar confundimento por variação de tempo.						
	<b>1.2</b> A análise foi baseada na divisão de tempo de seguimento dos participantes de acordo com intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Se <b>N/PN</b> , responda às questões relacionadas ao confundimento na linha de base (1.4 a 1.6).						
	Se <b>S/PS</b> prossiga para a questão 1.3.						
	<b>1.3</b> As descontinuações ou trocas da intervenção estiveram provavelmente relacionadas a fatores que são prognósticos para o desfecho?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Se <b>N/PN</b> , responda às questões relacionadas ao confundimento na linha de base (1.4 a 1.6).						
	Se <b>S/PS</b> , responda às questões relacionadas à linha de base e ao confundimento por variação de tempo.						
	<b>Questões relacionadas apenas ao confundimento na linha de base</b>						
<b>1.4</b> Os autores usaram um método de análise apropriado que controlou todos os domínios de confundimento importantes?	N	N	N	N	N	N	N
<b>1.5</b> Se <b>S/PS</b> para 1.4: os domínios de confundimento foram controlados por mensurações validadas e confiáveis pelas variáveis disponíveis neste estudo?	N	N	N	N	N	N	N

	1.6 Os autores controlaram quaisquer variáveis pós-intervenção que poderiam ser afetadas pela intervenção?	N	N	N	N	N	N
	<b>Questões relacionadas à linha de base e ao confundimento de variação no tempo</b>						
	1.7 Os autores usaram um método de análise apropriado que ajustou todos os domínios de confundimento importantes e os domínios de confundimento por variação de tempo?	N	N	N	N	N	N
	1.8 Se <b>S/PS</b> para 1.7: Os domínios de confundimento foram ajustados por mensurações validadas e confiáveis pelas variáveis disponíveis neste estudo?	N	N	N	N	N	N
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>
<b>Viés na seleção dos participantes do estudo</b>	2.1 A seleção dos participantes no estudo (ou na análise) foi realizada com base nas características dos participantes observadas após o início da intervenção?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	Se <b>N/PN</b> para 2.1: vá para 2.4.						
	2.2 Se <b>S/PS</b> para 2.1: as variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente estavam associadas à intervenção?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	2.3 Se <b>S/PS</b> para 2.2: as variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente foram influenciadas pelo desfecho ou pela causa do desfecho?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	2.4 O início do seguimento e o início da intervenção coincidem para a maioria dos participantes?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	2.5 Se <b>S/PS</b> para 2.2 e 2.3, ou <b>N/PN</b> para 2.4: foram utilizadas técnicas de ajuste com probabilidade de corrigir a presença de vieses de seleção?	N	N	N	N	N	N
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>
<b>Viés na classificação das intervenções</b>	3.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos?	S	S	S	S	S	S
	3.2 As informações utilizadas para definir grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção?	S	S	S	S	S	S
	3.3 A classificação do status da intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou do risco do desfecho?	N	N	N	N	N	N

	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés devido a desvios das intervenções pretendidas</b>	Se o objetivo deste estudo é acessar o efeito da atribuição para intervenção, responda às questões 4.1 e 4.2						
	4.1 Houve desvios da intervenção pretendida além do que seria esperado na prática usual?	N	N	N	N	N	N
	4.2 Se S/PS para 4.1: os desvios de intervenção pretendida foram desequilibrados entre os grupos e provavelmente afetaram os desfechos?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Se o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do início e da aderência à intervenção, responda às questões 4.3 a 4.6						
	4.3 Importantes cointervenções foram balanceadas entre os grupos de intervenção?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4.4 A intervenção foi implementada com sucesso para a maioria dos participantes?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Os participantes do estudo aderiram ao regime de intervenção designado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4.6 Se N/PN para 4.3, 4.4 ou 4.5: uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito do início e da aderência à intervenção?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés devido a dados faltantes</b>	5.1 Os dados dos desfechos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes?	N	N	S	S	S	S
	5.2 Os participantes foram excluídos pela perda de dados do status da intervenção?	S	S	N	N	N	N
	5.3 Os participantes foram excluídos pela perda de dados das variáveis necessárias para a análise?	S	S	N	N	N	N
	5.4 Se PN/N para 5.1 ou S/PS para 5.2 ou 5.3: a proporção de participantes e as razões para perda de dados foram semelhantes entre as intervenções?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	5.5 Se PN/N para 5.1 ou S/PS para 5.2 ou 5.3: existem evidências de que os desfechos eram robustos para a presença de dados faltantes?	NA	NA	NI	NA	NA	NA
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Grave<sup>a</sup></b>	<b>Grave<sup>a</sup></b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>

<b>Viés na mensuração dos desfechos</b>	6.1 A mensuração do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N	N	N	N	N	N
	6.2 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	S	S	S	S	S	S
	6.3 Os métodos de avaliação dos desfechos foram comparáveis entre os grupos de intervenção?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	6.4 Houve algum erro sistemático na mensuração do desfecho relacionado à intervenção recebida?	NI	NI	NI	NI	NI	NI
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés na seleção dos resultados reportados</b>	É provável que a estimativa do efeito relatada seja selecionada, com base nos resultados, de...						
	7.1 Múltiplas mensurações de desfechos dentro do domínio desfecho?	N	N	N	N	N	N
	7.2 Múltiplas análises da relação entre intervenção e desfechos?	N	N	N	N	N	N
	7.3 Subgrupos diferentes?	N	N	N	N	N	N
	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés Geral</b>	<b>Julgamento do risco de viés (ver figura 8)</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>	<b>Crítico</b>

**Abreviações:** NA, não aplicável; NI, não informado; S, sim; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; N, não; PS, provavelmente sim; RMM, resposta molecular maior

**Legenda:** a. A análise dos desfechos RCM e RCC do estudo de Gambacorti-Passerini *et al.*, (2014) excluiu um número considerável de participantes, pois segundo os autores, para o participante ser considerado na avaliação destes desfechos, este deveria ter melhorado sua avaliação inicial ou mantido sua resposta inicial.

**Quadro 49.** Análise da plausibilidade do uso da evidência para a tomada de decisão pela ferramenta JBI para série de casos, considerando os desfechos primários.

Questões	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): SG (48,63,67)	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): SLP (48,63,67)	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): RMM (48,63,67)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): SG (61,66)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): SLP (61,66)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): RMM (61,66)
Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A condição foi mensurada de maneira padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
A série de casos teve inclusão completa dos participantes?	Sim	Sim	Não <sup>a</sup>	Sim	Sim	Sim
Houve relatórios claros sobre os dados demográficos dos participantes do estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os desfechos ou resultados de seguimento foram relatados claramente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve relatórios claros das informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) de apresentação?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Foi realizada uma análise estatística apropriada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

**Abreviações:** RMM, resposta molecular maior; SG: sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão

**Legenda:**.a. A análise do desfecho RMM do estudo de Gambacorti-Passerini *et al.*, (2014) excluiu pacientes da China, Índia Rússia e África do Sul.



**Quadro 50.** Análise da plausibilidade do uso da evidência para a tomada de decisão pela ferramenta JBI para série de casos, considerando os desfechos secundários.

Questões	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): RCM (48,63,67)	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): RCC (48,63,67)	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> , (2014): EA (48,63,67)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): RCM (61,66)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): RCC (61,66)	Kantarjian <i>et al.</i> , (2011): EA (61,66)
Havia critérios claros para inclusão na série de casos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A condição foi mensurada de maneira padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
A série de casos teve inclusão completa dos participantes?	Não <sup>a</sup>	Não <sup>a</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve relatórios claros sobre os dados demográficos dos participantes do estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve relato claro das informações clínicas dos participantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os desfechos ou resultados de seguimento foram relatados claramente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve relatórios claros das informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) de apresentação?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Foi realizada uma análise estatística apropriada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

**Abreviações:** RCM, resposta citogenética maior; RCC, resposta citogenética completa; EA, eventos adversos não graves e graves

**Legenda:**.a. A análise dos desfechos RCM e RCC do estudo de Gambacorti-Passerini *et al.*, (2014) excluiu um número considerável de participantes, pois segundo os autores, para o participante ser considerado na avaliação destes desfechos, este deveria ter melhorado sua avaliação inicial ou mantido sua resposta inicial.

## Anexo 6. Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE

**Quadro 51.** Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE. para a comparação bosutinibe vs. dasatinibe.

Qualidade da evidência							Efeito	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamentos dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (IC95%)		
<b>Sobrevida global</b>									
1	Revisão sistemática com MAIC	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	HR: 0,82 (0,54-1,26)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
<b>Sobrevida livre de progressão</b>									
1	Revisão sistemática com MAIC	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	HR: 0,63 (0,44-0,90)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
<b>Resposta citogenética maior</b>									
1	Revisão sistemática com MAIC	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	HR: 0,78 (0,53-1,16)	⊕○○○ Muito baixa	Importante

**Legenda:** a. A qualidade metodológica da revisão sistemática com MAIC de Cortes *et al.*, (2019) foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2 e foi considerada como criticamente baixa; b. Evidência proveniente de comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC); c. Limite superior e inferior do intervalo de confiança compreende tanto o efeito nulo como risco ou benefício considerável (HR  $\geq$  1,25 ou  $\leq$  0,75), portanto este foi considerado imprecisão.

O número de pacientes que apresentaram evento em cada grupo de intervenção não foi adicionado na tabela sumária pois o estudo de Cortes *et al.*, (2019) não forneceu esta informação.

**Quadro 52.** Análise da qualidade da evidência de acordo com a abordagem GRADE para a comparação bosutinibe vs. nilotinibe.

Qualidade da evidência							Efeito	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamentos dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (IC95%)		
<b>Sobrevida Global</b>									
1	Revisão sistemática com MAIC	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	HR: 0,72 (0,46-1,13)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
<b>Sobrevida livre de progressão</b>									
1	Revisão sistemática com MAIC	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	Nenhum	HR: 0,54 (0,38-0,76)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
<b>Resposta citogenética maior</b>									
1	Revisão sistemática com MAIC	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	HR: 0,98 (0,71-1,35)	⊕○○○ Muito baixa	Importante

**Legenda:** a. A qualidade metodológica da revisão sistemática com MAIC de Cortes *et al.*, (2019) foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2 e foi considerada como criticamente baixa; b. Evidência proveniente de comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC); c. Limite superior e inferior do intervalo de confiança compreende tanto o efeito nulo como risco ou benefício considerável (HR ≥ 1,25 ou ≤ 0,75), portanto este foi considerado impreciso.

O número de pacientes que apresentaram evento em cada grupo de intervenção não foi adicionado na tabela sumária pois o estudo de Cortes *et al.*, (2019) não forneceu esta informação.

## Anexo 7. Curvas paramétricas de sobrevida e sobrevida livre de progressão

O quadro e figuras descritos neste anexo foram utilizados na construção dos modelos de análises de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

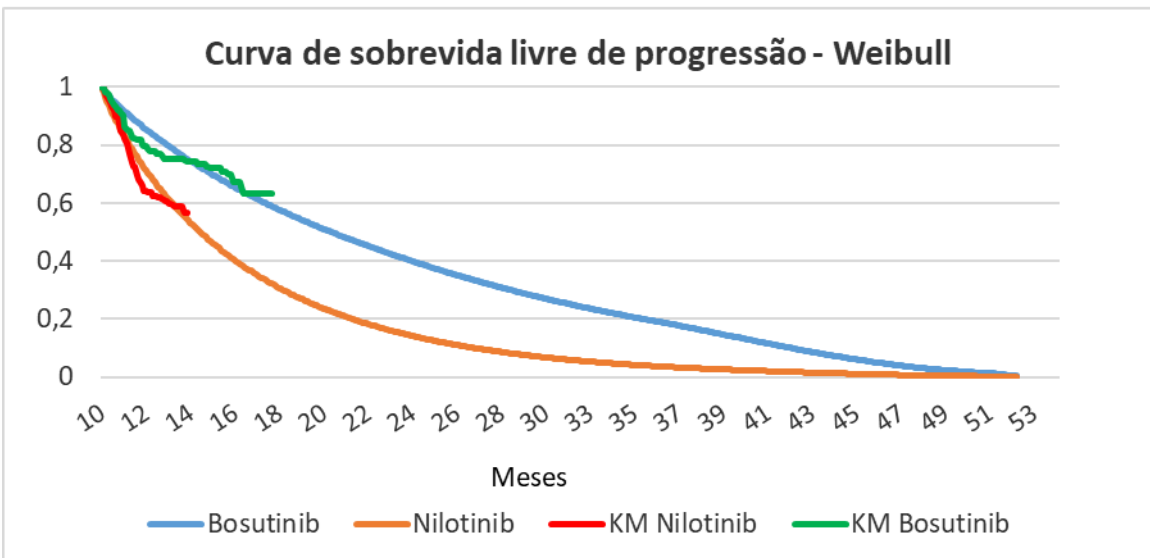
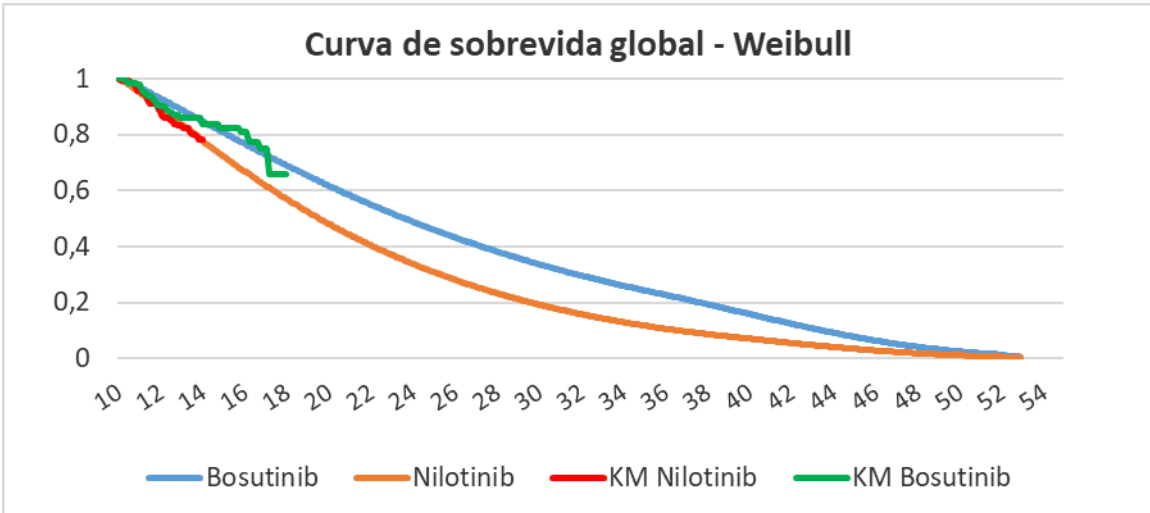
### Parâmetros das curvas de sobrevida

Quadro 53. Parâmetros utilizados para as curvas de sobrevida.

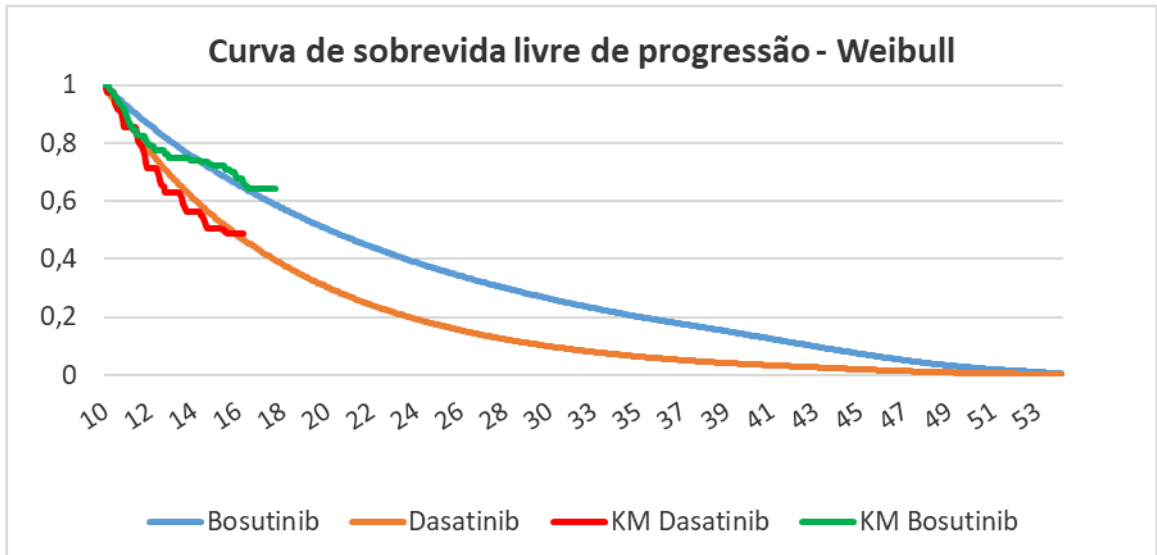
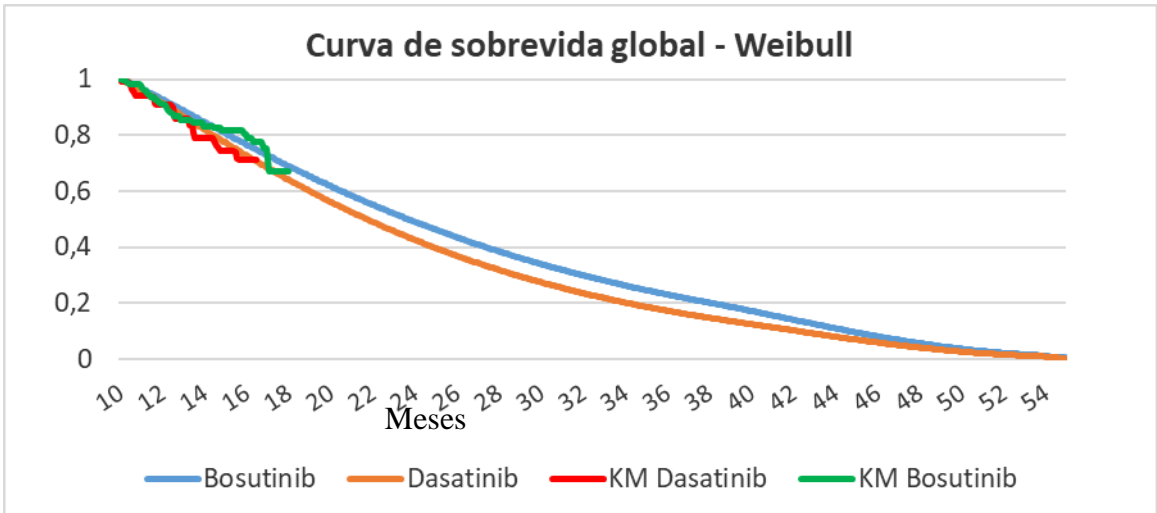
Comparação	Função paramétrica	Parâmetro	Valores	
			Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)
Bosutinibe vs. Nilotinibe	Weibull	intercept	5.411	5.2710
		log(scale)	-0.16	0.101
		tx	-0.353	-0.8410
	Log-normal	intercept	5.434	4.911
		log(scale)	0.464	0.553
		tx	-0.298	-0.747
	Log-logística	intercept	5.226	4.8864
		log(scale)	-0.22	-0.0273
		tx	-0.337	-0.8236
	Exponencial	intercept	5.647	5.157
		tx	-0.323	-0.819
		Gompertz	tx	0.342404
shape	0.001598		-0.01781	
rate	0.003357		0.00981	
Bosutinibe vs. Dasatinibe	Weibull	intercept	5.418	5.227
		log(scale)	-0.155	0.0466
		tx	-0.154	-0.578
	Log-normal	intercept	5.395	4.854
		log(scale)	0.439	0.501
		tx	-0.122	-0.411
	Log-logística	intercept	5.220	4.850
		log(scale)	-0.224	-0.0809
		tx	-0.142	-0.522
	Exponencial	intercept	5.647	5.17
		tx	-0.195	-0.56
		Gompertz	tx	0.190922

shape	0.002687	-0.01013
rate	0.003241	0.00779

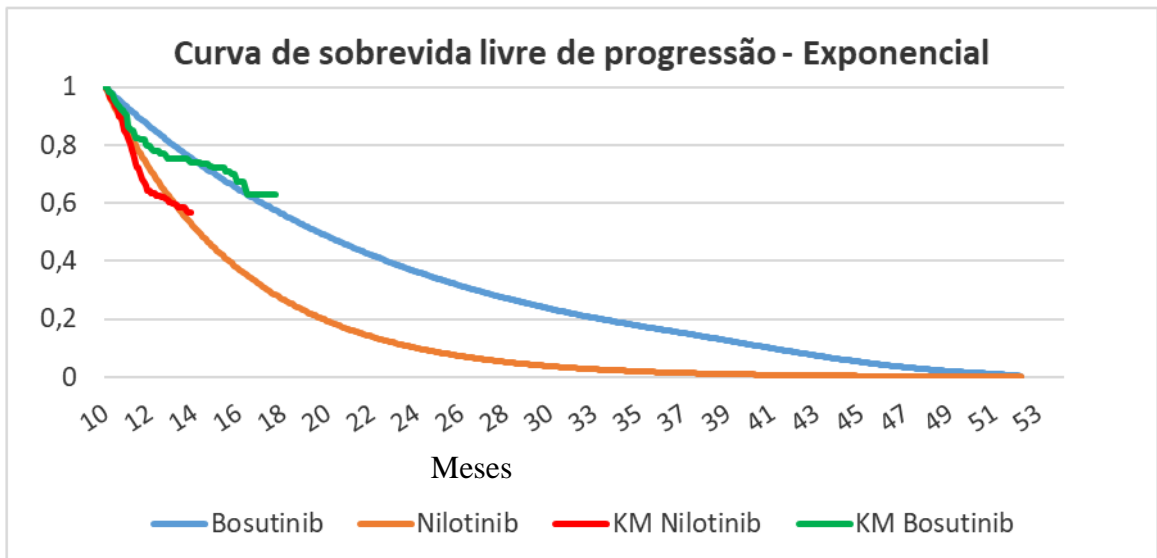
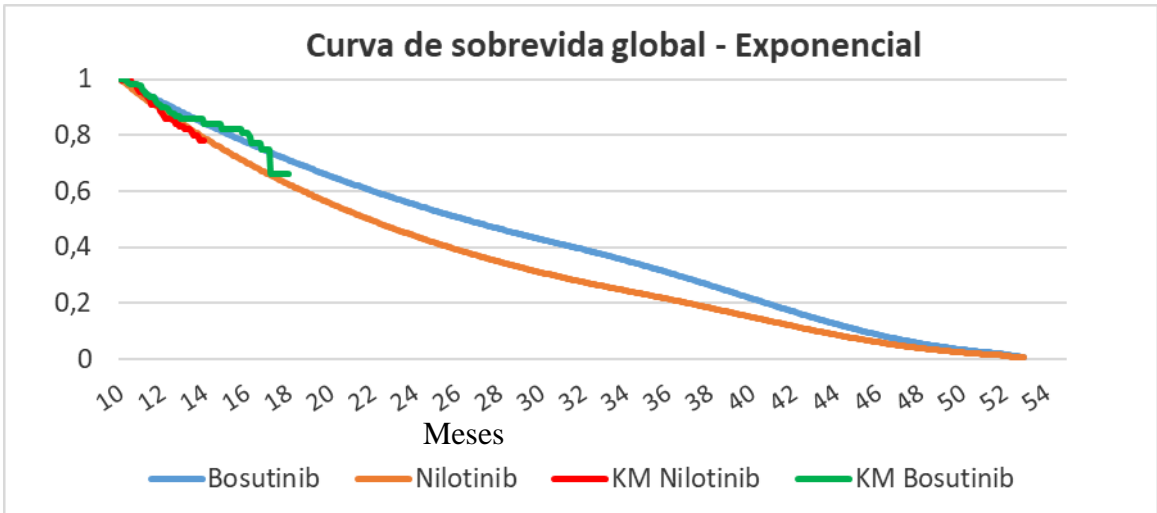
**Curvas resultantes**



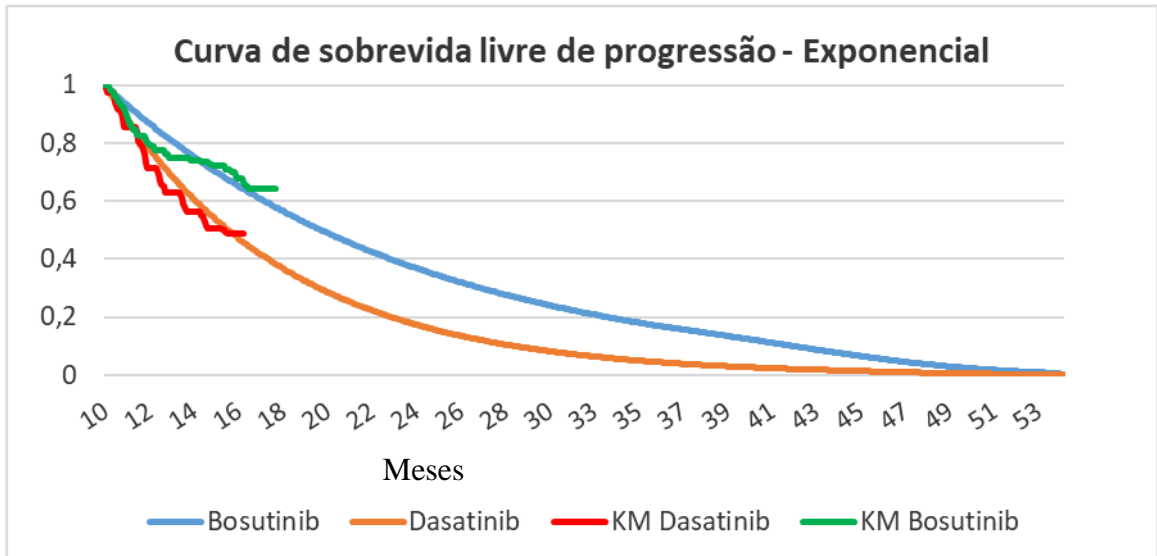
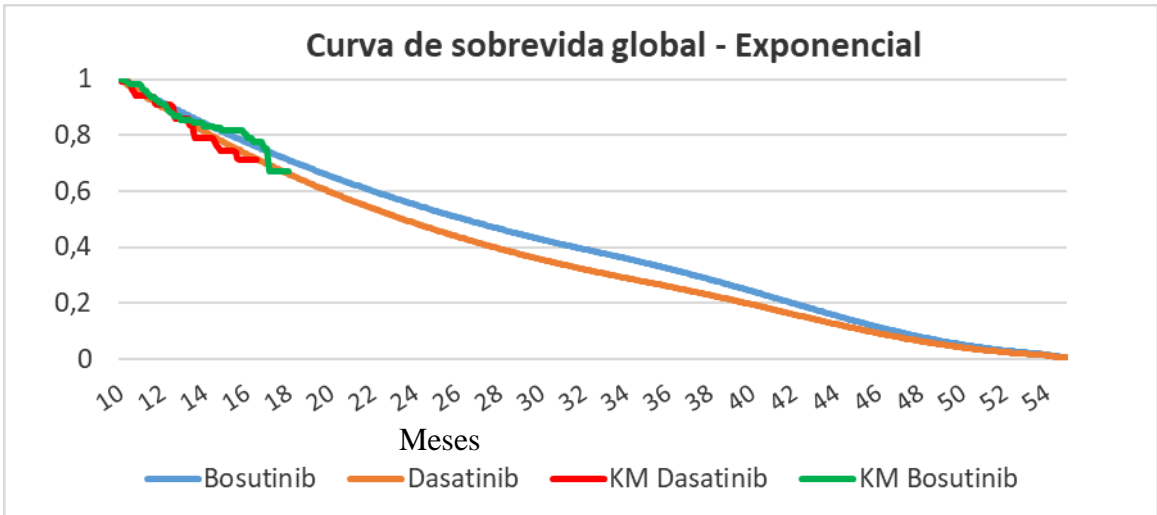
**Figura 25.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Weibull – Bosutinibe vs. Nilotinibe.



**Figura 26.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Weibull – Bosutinibe vs. Dasatinibe

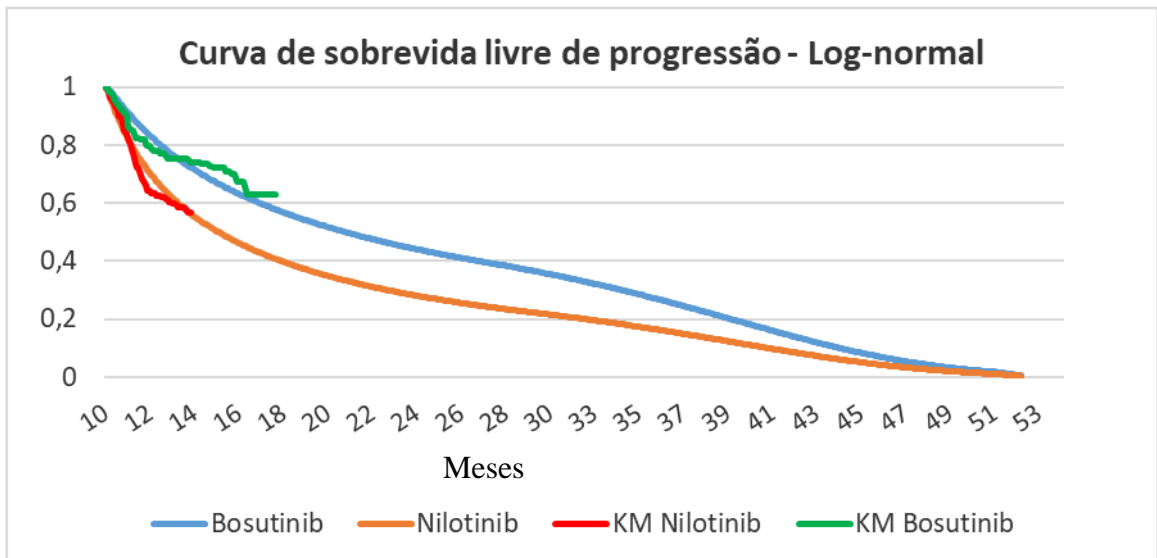
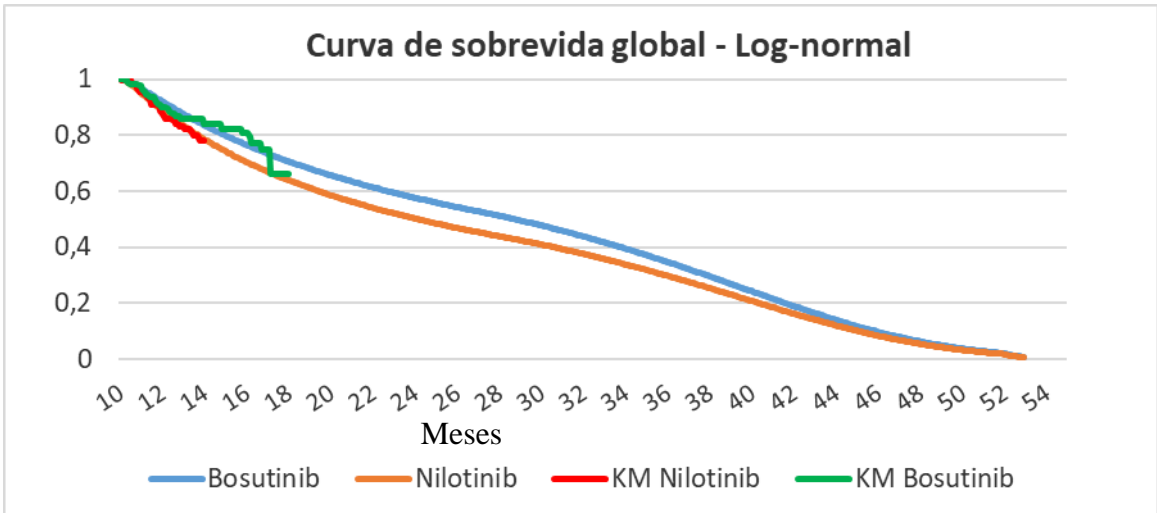


**Figura 27.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Exponencial – Bosutinibe vs. Nilotinibe

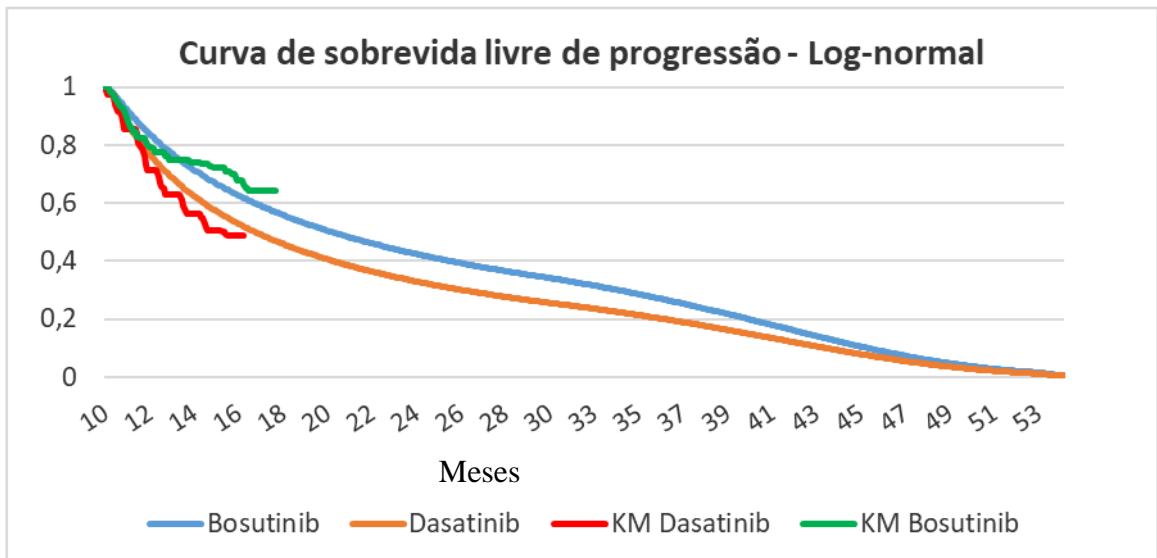
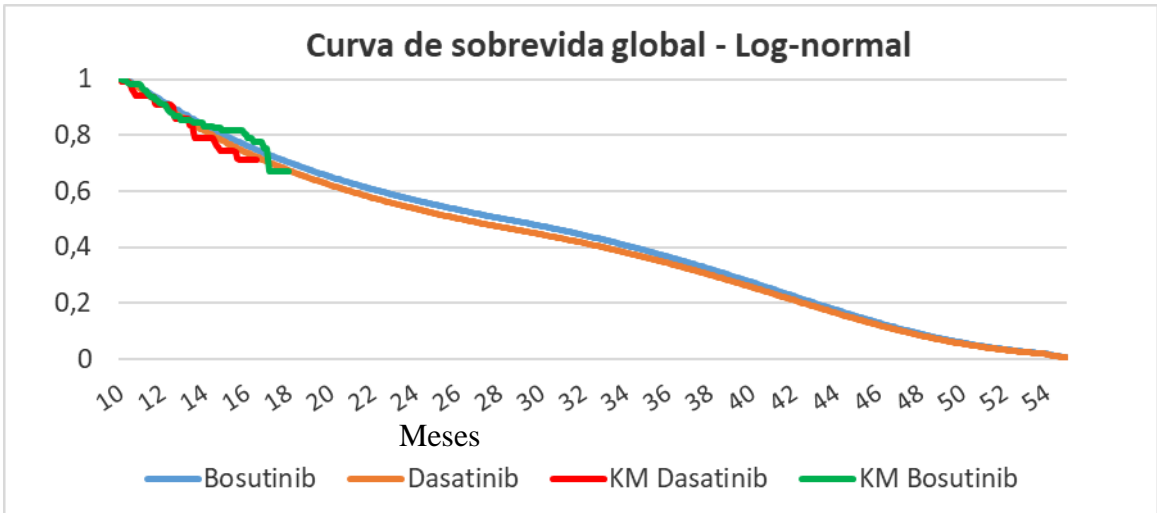


**Figura 28.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Exponencial – Bosutinibe vs. Dasatinibe

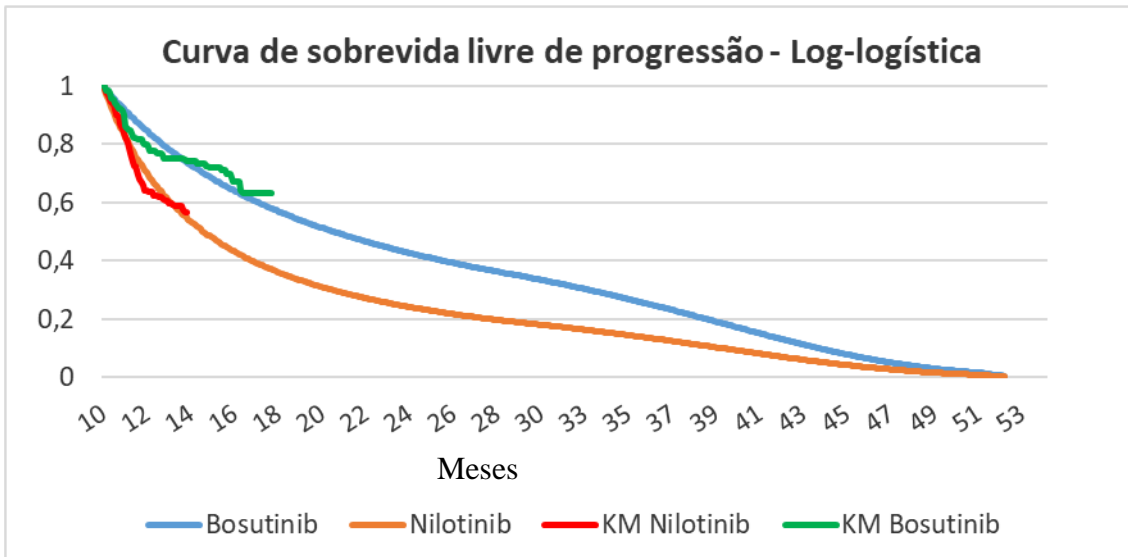
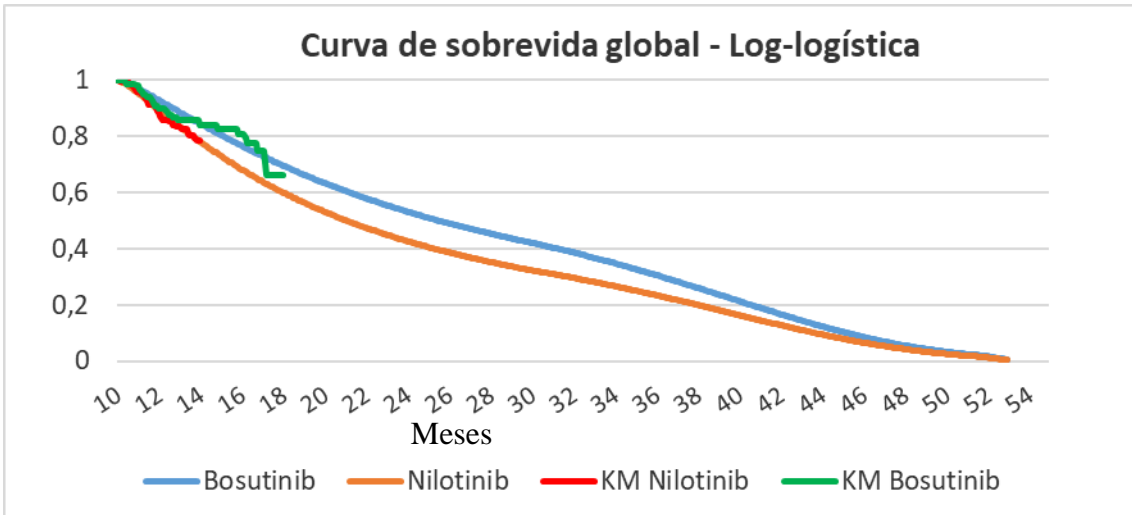




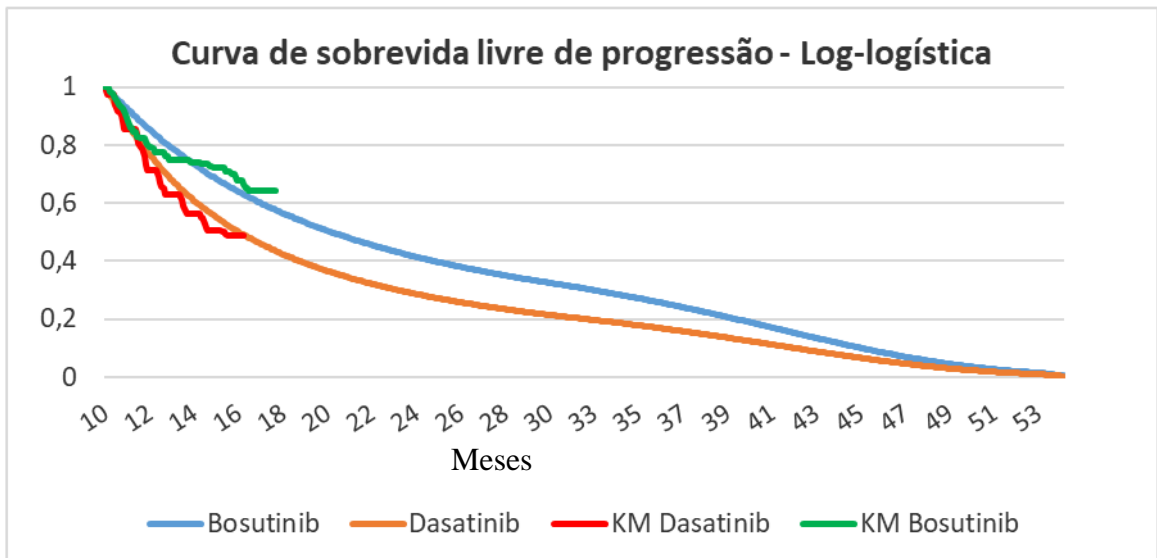
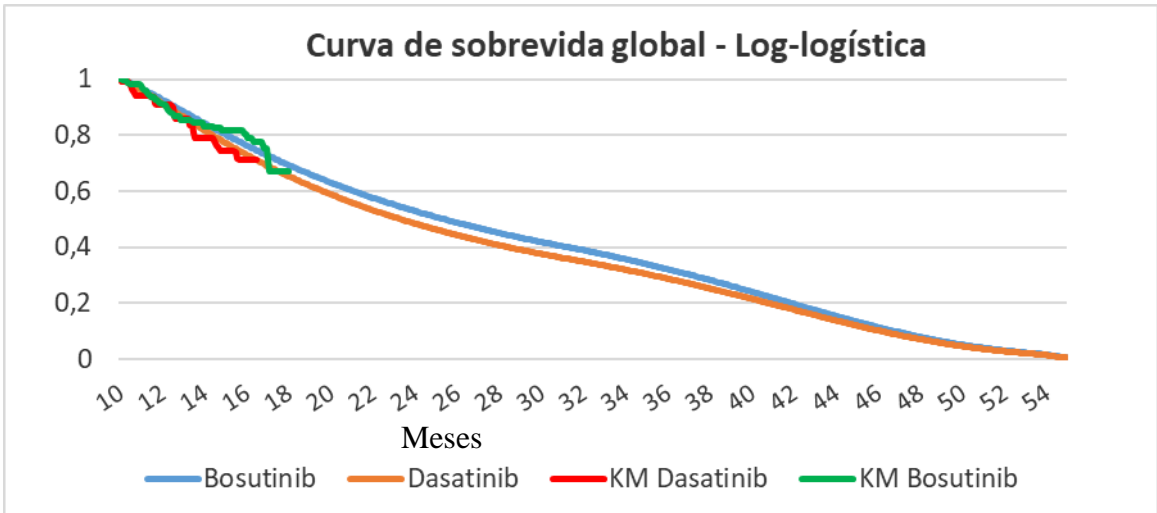
**Figura 29.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Log-normal – Bosutinibe vs. Nilotinibe.



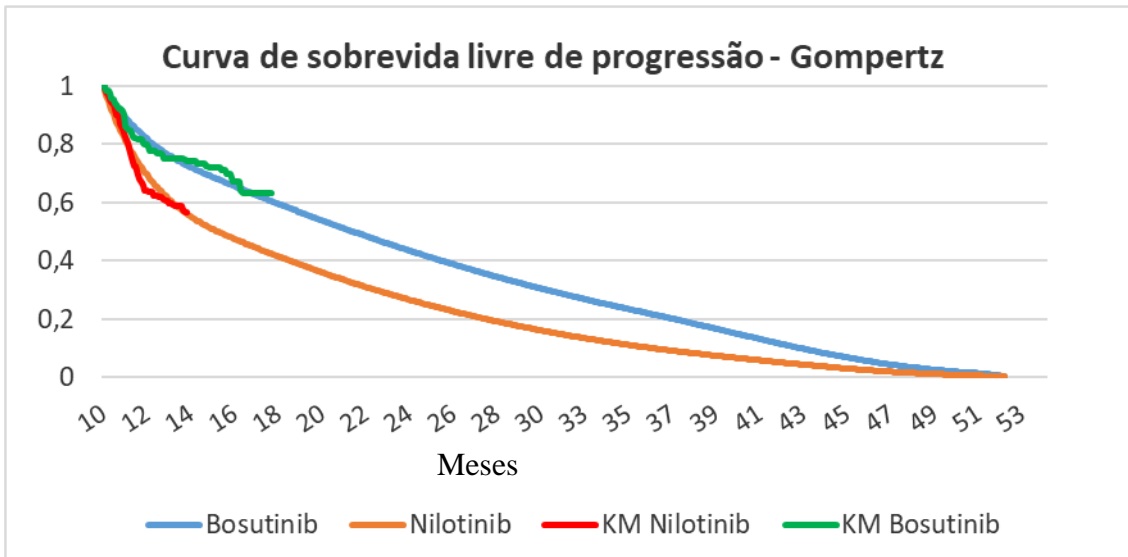
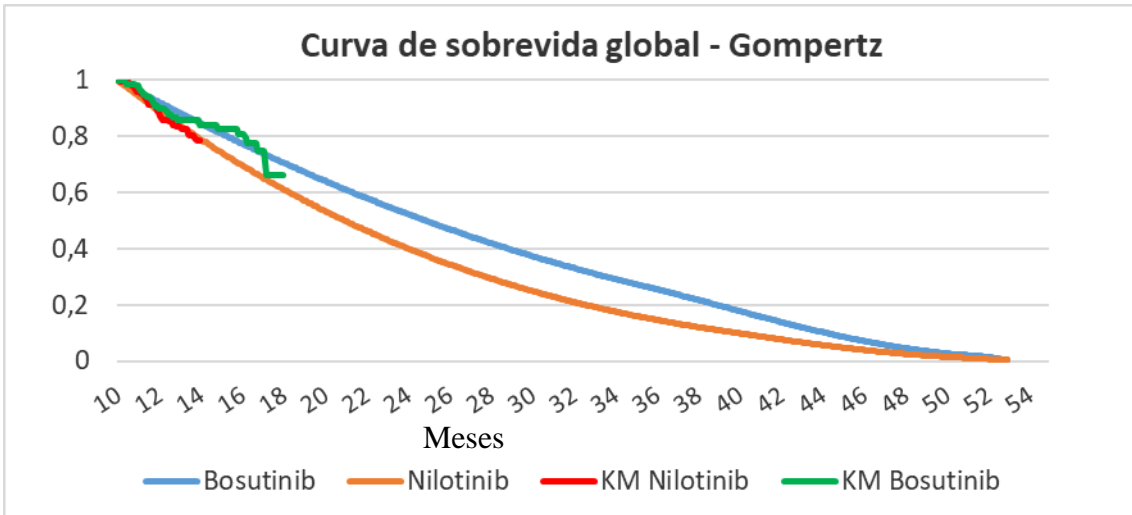
**Figura 30.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Log-normal – Bosutinibe vs. Dasatinibe.



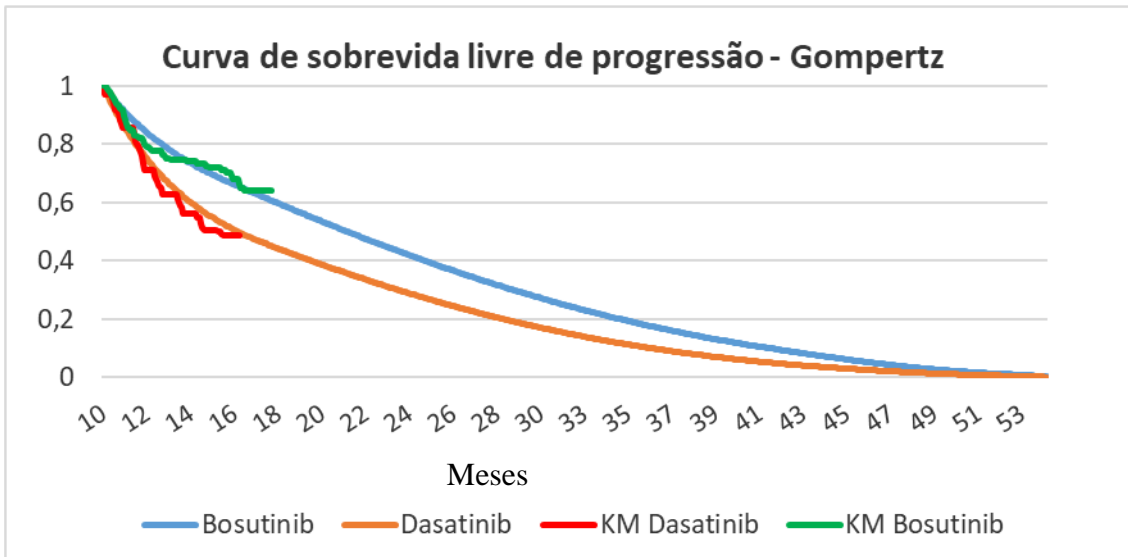
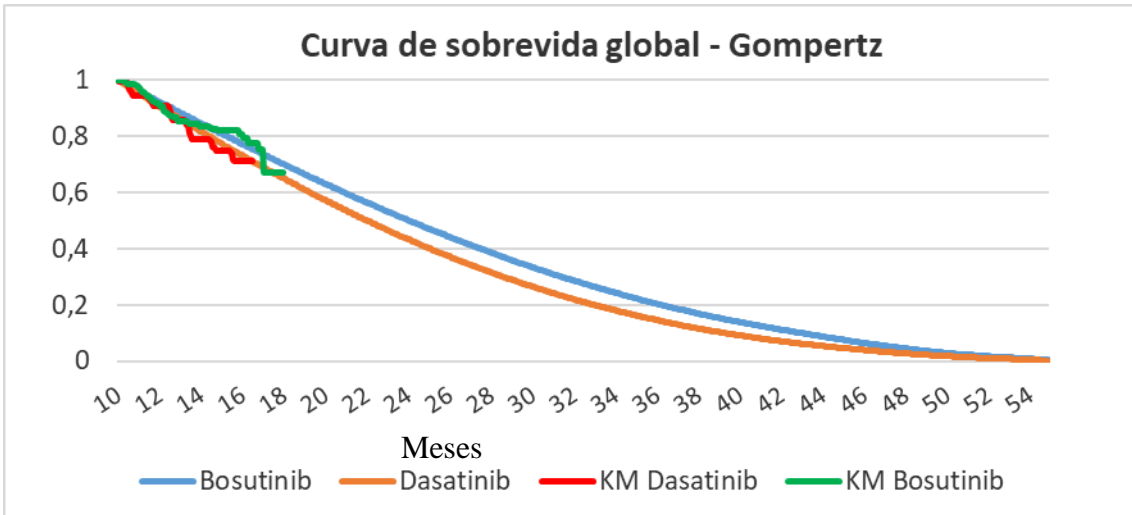
**Figura 31.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Log-logística – Bosutinibe vs. Nilotinibe



**Figura 32.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Log-logística – Bosutinibe vs. Dasatinibe



**Figura 33.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Gompertz – Bosutinibe vs. Nilotinibe



**Figura 34.** Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão: Gompertz – Bosutinibe vs. Dasatinibe

## Anexo 8. Revisão rápida da literatura para obtenção de dados de utilidade

### Pergunta de pesquisa

Para a obtenção dos valores de utilidade da LMC, foi desenvolvida uma revisão rápida da literatura estruturada no formato POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 54. Qual a utilidade média da LMC na FC, FB e FA em pacientes com e sem resposta?

**Quadro 54.** Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) para busca de estudos de utilidade.

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica Ph+ na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica
<b>O - Desfechos (outcomes)</b>	Medida de utilidade
<b>Desenho de estudo (study)</b>	Revisão sistemática Ensaio clínico randomizado Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

### Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 15 de maio de 2023 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 55.

**Quadro 55.** Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS de dados de utility em pacientes com LMC.

<b>Estratégia</b>	<b>Resultados</b>
<b>MEDLINE (via PubMed)</b>	
"Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analyses"[Title/Abstract] OR "Cost Benefit Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Cost-Utility Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost Utility Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost-Utility Analyses"[Title/Abstract] OR "Economic Evaluation"[Title/Abstract] OR "Economic Evaluations"[Title/Abstract] OR "Quality-Adjusted Life Year"[Title/Abstract] OR "Quality Adjusted Life Years"[Title/Abstract] OR "QALY"[Title/Abstract] OR "quality of life" OR "health related quality of life" OR "activities of daily living" OR "Perceived health status" OR "daily activities" OR cost-effectiveness OR cost-utility OR (quality of life) OR (standard gamble) OR (visual analogue scale) OR (time trade-off) OR eq-5d OR euroqol OR sf-36 OR sf-6d OR (short form 36)	<b>775.224</b>
("chronic myeloid leukemia"[tiab] OR "chronic myelogenous leukemia"[tiab] OR "chronic myelogenous leukemia"[tiab] OR "chronic myelogeneous leukemia"[tiab])	<b>22.606</b>
"statistics and numerical data"[Subheading] OR ("statistics"[All Fields] AND "numerical"[All Fields] AND "data"[All Fields]) OR "statistics and numerical data"[All Fields] OR "utilization"[All Fields] OR "utilisation"[All Fields] OR "utilisations"[All Fields] OR "utilise"[All Fields] OR "utilised"[All Fields] OR "utilises"[All Fields] OR "utilising"[All Fields] OR "utilities"[All Fields] OR "utility"[All Fields] OR "utilizations"[All Fields] OR "utilize"[All Fields] OR "utilized"[All Fields] OR "utilizer"[All Fields] OR "utilizers"[All Fields] OR "utilizes"[All Fields] OR "utilizing"[All Fields]	<b>4.313.635</b>
<b>#1 AND #2 AND #3</b>	<b>118</b>

Foram recuperados 118 registros na base de dados consultada. Durante a triagem de títulos e resumos, 109 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, nove textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, oito registros foram excluídos e apenas um estudo incluído, por atender aos critérios da pergunta POS (Figura 35). Os estudos incluídos estão, resumidamente, descritos no corpo deste relatório técnico. Os estudos excluídos com os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 56.



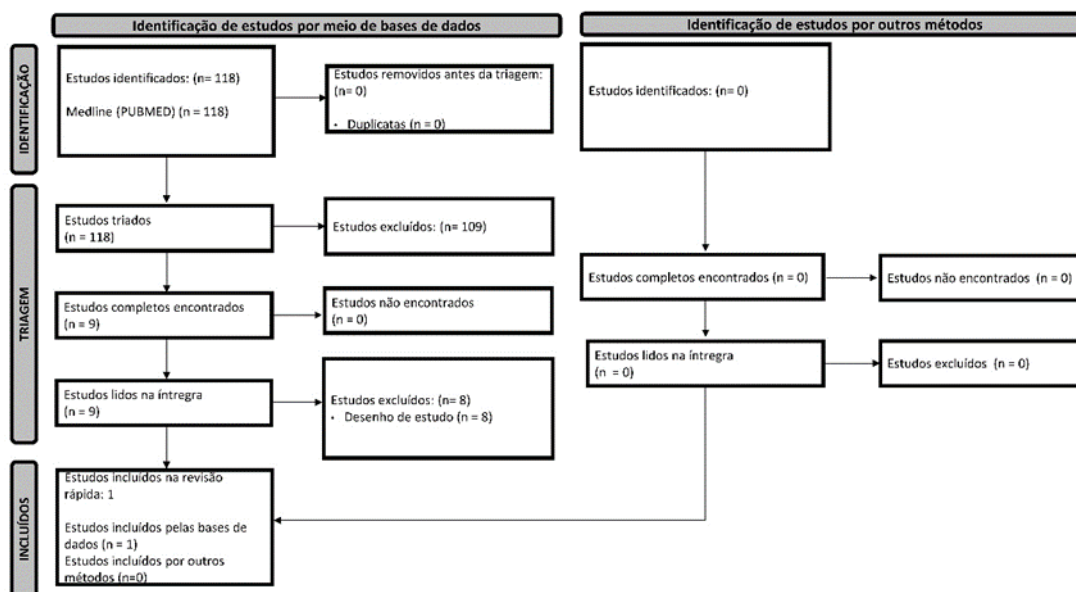


Figura 35. Fluxograma de seleção dos estudos de utility.

Quadro 56. Estudos excluídos após revisão do texto completo.

Autor e ano da publicação	Título da publicação	Motivo da exclusão
Guest et al., (2014) (1)	Utility values for specific chronic myeloid leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom	Tipo de estudo
Whiteley et al., (2016) (2)	Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure.	Tipo de estudo
Golicki et al., (2020) (3)	EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review	Tipo de estudo
Foulon et al., (2021) (4)	Health state utility and quality of life measures in patients with chronic myeloid leukemia in France	Tipo de estudo
Warren et al., (2004) (5)	Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase.	Desfecho
Efficace et al., (2011) (6)	Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population	Desfecho
Guest et al., (2012) (7)	Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom.	Duplicação
Hamerschlak et al., (2014) (8)	Quality of life of chronic myeloid leukemia patients in Brazil: ability to work as a key factor	Desfecho

## Referências dos estudos excluídos na revisão rápida da literatura para obtenção de dados de utilidade

1. Guest JF, Gray EJ, Szczudlo T, Magestro M. Utility values for specific chronic myeloid leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(8):1870-5.
2. Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes J, Cella D. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(8):1325-34.
3. Golicki D, Jaskowiak K, Wojcik A, Mlynczak K, Dobrowolska I, Gawronska A, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Health*. 2020;23(7):953-68.
4. S F, P CM, A GB, M D, R K, P TB, et al. Health state utility and quality of life measures in patients with chronic myeloid leukemia in France. *Qual Life Res*. 2021;30(7):2021-32.
5. Warren E, Ward S, Gordois A, Scuffham P. Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Clin Ther*. 2004;26(11):1924-33.
6. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Alimena G, Rosti G, Cottone F, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011;118(17):4554-60.
7. Guest JF, Naik N, Sladkevicius E, Coombs J, Gray EJ. Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):928-33.
8. Hamerschlak N, de Souza C, Cornacchioni AL, Pasquini R, Tabak D, Spector N, et al. Quality of life of chronic myeloid leukemia patients in Brazil: ability to work as a key factor. *Support Care Cancer*. 2014;22(8):2113-8.

## Anexo 9. Macrocusteio

Quadro 57. Recursos e custos relacionados ao acompanhamento pré-progressão.

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica (em consultório)	100%	0,333	R\$ 10,00	R\$ 3,33	SIGTAP	03.01.01.007-2
TC de tórax	100%	0,167	R\$ 136,41	R\$ 22,74	SIGTAP	02.06.02.003-1
TC de abdome total	100%	0,167	R\$ 138,63	R\$ 23,11	SIGTAP	02.06.03.001-0
Hemograma	100%	0,333	R\$ 4,11	R\$ 1,37	SIGTAP	02.02.02.038-0
Creatinina	100%	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	SIGTAP	02.02.01.031-7
Ureia	100%	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	SIGTAP	02.02.01.069-4
Sódio	100%	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	SIGTAP	02.02.01.063-5
Potássio	100%	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	SIGTAP	02.02.01.060-0
Magnésio	100%	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	SIGTAP	02.02.01.056-2
Glicose	100%	0,333	R\$ 1,85	R\$ 0,62	SIGTAP	02.02.01.047-3
TGO	100%	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	SIGTAP	02.02.01.064-3
TGP	100%	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	SIGTAP	02.02.01.065-1
Bilirrubinas total e frações	100%	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	SIGTAP	02.02.01.020-1
Fosfatase Alcalina	100%	0,333	R\$ 2,01	R\$ 0,67	SIGTAP	02.02.01.042-2
GGT	100%	0,333	R\$ 3,51	R\$ 1,17	SIGTAP	02.02.01.046-5
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 58,15</b>		

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/download.jsp>

**Quadro 58.** Recursos e custos relacionados ao acompanhamento pós-progressão.

	<b>Custo unitário</b>	<b>% em uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Duração</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
<b>Consulta médica (em consultório)</b>	R\$ 10,00	100%	1,0	1	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2
<b>Custo total dos exames (detalhados abaixo)</b>	--	--	--	--	R\$ 124,84	--	--
<b>Hemograma com contagem de plaquetas ou frações</b>	R\$ 4,11	100%	1,0	1	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0
<b>Fosfatase alcalina</b>	R\$ 2,01	100%	0,33	1	R\$ 0,67	SIGTAP	02.02.01.042-2
<b>Bilirrubina total e frações</b>	R\$ 2,01	100%	0,33	1	R\$ 0,67	SIGTAP	02.02.01.020-1
<b>gama GT</b>	R\$ 3,51	100%	0,33	1	R\$ 1,17	SIGTAP	02.02.01.046-5
<b>TGO</b>	R\$ 2,01	100%	0,33	1	R\$ 0,67	SIGTAP	02.02.01.064-3
<b>TGP</b>	R\$ 2,01	100%	0,33	1	R\$ 0,67	SIGTAP	02.02.01.065-1
<b>Proteínas totais e frações</b>	R\$ 1,85	100%	0,33	1	R\$ 0,62	SIGTAP	02.02.01.062-7
<b>Ureia, dosagem</b>	R\$ 1,85	100%	1,0	1	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.069-4
<b>Glicose</b>	R\$ 1,85	100%	1,0	1	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.047-3
<b>Creatinina</b>	R\$ 1,85	100%	1,0	1	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.031-7
<b>Sódio</b>	R\$ 1,85	100%	1,0	1	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.063-5
<b>Potássio</b>	R\$ 1,85	100%	1,0	1	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.060-0
<b>Magnésio</b>	R\$ 2,01	100%	1,0	1	R\$ 2,01	SIGTAP	02.02.01.056-2
<b>Tomografia computadorizada de tórax</b>	R\$ 136,41	100%	0,33	1	R\$ 45,47	SIGTAP	02.06.02.003-1
<b>Tomografia computadorizada de abdome total</b>	R\$ 138,63	100%	0,33	1	R\$ 46,21	SIGTAP	02.06.03.001-0
<b>Citogenética de Medula Óssea</b>	R\$ 160,00	100%	0,08	1	R\$ 13,33	SIGTAP	02.02.10.002-2
<b>Pesquisa de mutações do domínio bcr-abl</b>	R\$ 0,00	100%	0,083	1	R\$ 0,00	SIGTAP	02.02.10.008-1
<b>CUSTO TOTAL (consulta médica + exames)</b>					<b>R\$ 134,84</b>		

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/download.jsp>

**Quadro 59.** Recursos e custos relacionados a eventos adversos: trombocitopenia.

	<b>% em uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
<b>Consulta médica (em consultório)</b>	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP	03.01.01.007-2
<b>Hemograma</b>	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP	02.02.02.038-0
Transfusão de plaquetas, filtrado (detalhado no Quadro 60)	100%	1	R\$ 628,27	R\$ 628,27	Calculado	4.04.02.04-5
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 666,49</b>		

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/download.jsp>

**Quadro 60.** Recursos e custos relacionados a eventos adversos: transfusão de concentrado de plaquetas.

Doador	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
<b>Deleucotização de unidade de concentrado de plaquetas por unidade</b>	100%	3	R\$ 70,00	R\$ 210,00	SIGTAP	02.12.02.002-1
<b>S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 18,55	R\$ 55,65	SIGTAP	02.02.03.078-4
<b>S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 18,55	R\$ 55,65	SIGTAP	02.02.03.097-0
<b>S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 18,55	R\$ 55,65	SIGTAP	02.02.03.067-9
<b>S. HIV - EIE por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP	02.02.03.030-0
<b>S. Chagas EIE por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 9,25	R\$ 27,75	SIGTAP	02.02.03.077-6
<b>S. Sífilis EIE por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP	02.02.03.112-8
<b>S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 18,55	R\$ 55,65	SIGTAP	02.02.03.031-8
<b>Grupo sanguíneo ABO e RH</b>	100%	3	R\$ 10,65	R\$ 31,95	SIGTAP	02.02.12.003-1
<b>Total doador</b>				<b>R\$ 552,30</b>		
Receptor	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
<b>Grupo sanguíneo ABO e RH</b>	100%	1	R\$ 10,65	R\$ 10,65	SIGTAP	02.02.12.003-1
<b>Teste de Coombs direto *</b>	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP	02.02.02.054-1
<b>Teste de Coombs indireto monoespecífico – gel teste</b>	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP	02.02.12.009-0
<b>Prova de compatibilidade pré-transfusional completa</b>	100%	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTAP	02.02.02.047-9
<b>Transfusão (ato 158edico hospitalar de responsabilidade)</b>	100%	1	R\$ 27,50	R\$ 27,50	SIGTAP	05.01.01.001-7
<b>Transfusão (ato 158edico de acompanhamento)</b>	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP	03.06.02.006-8
<b>Unidade de concentrado de plaquetas</b>	100%	3	R\$ 8,09	R\$ 24,27	SIGTAP	03.06.02.007-6
<b>Total receptor</b>				<b>R\$ 75,97</b>		
<b>Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total (3 bolsas)</b>				<b>R\$ 628,27</b>		

\* Considerado o item: Teste direto de antiglobulina humana (TAD).

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP – Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/download.jsp>

**Quadro 61.** Recursos e custos relacionados a eventos adversos: derrame pleural.

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
<b>Consulta médica (em consultório)</b>	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP	03.01.01.007-2
<b>Radiografia de tórax (2 incidências)</b>	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP	02.04.03.015-3
<b>Tomografia computadorizada de tórax</b>	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP	02.06.02.003-1
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 107,71</b>		

**Fontes:**

Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/download.jsp>

## Anexo 10. Estimativa de casos LMC e do *market share* de dasatinibe e nilotinibe no SUS

### Estimativa de proporção de LMC em uso de dasatinibe ou nilotinibe no SUS

O demandante realizou esta análise pelo método epidemiológico, mas antes desta escolha foi testada uma abordagem utilizando o volume de compras em comprimidos de dasatinibe e nilotinibe no SUS. Para isso, consultaram-se as compras no Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>).

Foram utilizados os volumes de compras registrados no período de 01 de abril de 2014 a 31 de março de 2024, com busca realizada no dia 04 de abril de 2024. Nas buscas, foram localizadas 821 compras no período de 10 anos: 189 compras de dasatinibe 20mg (6.179.935 comprimidos), 228 compras de dasatinibe 100mg (10.216.979 comprimidos) e 404 de nilotinibe 200mg (34.437.010 comprimidos). O Quadro 62 apresenta o total de compras em mg de dasatinibe e nilotinibe para um período de 10 anos, considerando as compras localizadas no SIASG. Calculou-se um total 1.145.296.600 mg adquiridas para dasatinibe e 6.887.402.000 para nilotinibe. Considerando que os pacientes com LMC fazem uso de 36.500mg de dasatinibe anualmente (100mg/dia x 365 dias) e de 292.000 de nilotinibe (800mg/dia x 365 dias), estimou-se que o total de mg adquiridos cobriria 5.496 pacientes/ano com LMC no SUS.

**Quadro 62.** Total de compras de dasatinibe e nilotinibe (abril/2014 a março/2024), estimados em mg/ano e convertidas a total de pacientes cobertos/ano.

Ano	Dasatinibe Total mg/ano	Nilotinibe Total mg/ano
2014 (9 meses)	127.500.880	662.796.600
2015	146.418.520	1.570.381.400
2016	247.937.120	757.182.600
2017	172.421.420	958.993.000
2018	10.381.000	447.588.000
2019	87.662.800	491.422.400
2020	86.420.800	849.260.000
2021	73.719.400	540.366.000
2022	91.325.180	571.712.600
2023	101.363.520	29.809.800
2024 (3 meses)	145.960	7.889.600



<b>Total de mg adquiridas em 10 anos</b>	<b>1.145.296.600</b>	<b>6.887.402.000</b>
<b>Uso de mg por paciente/ano</b>	36.500	292.000
<b>Pacientes cobertos por ano (n)</b>	<b>3138</b>	<b>2359</b>
<b>Total de pacientes/ano (n)</b>	<b>5496</b>	

Entende-se que, de fato, o levantamento da população via DATASUS poderia trazer um número de pacientes menor, em virtude da não uniformidade do volume de compras anuais dos medicamentos.

### **Estimativa de proporção de LMC em uso de dasatinibe ou nilotinibe no SUS**

Utilizando os dados do mesmo período descrito anteriormente nesse anexo (Quadro 62), também se calculou o *market share* de dasatinibe e nilotinibe no SUS em 10 anos, com base nas compras disponíveis no BPS (98). Para um total de 5.496 pacientes cobertos nos 10 anos, 3.138 estariam cobertos por dasatinibe e 2.359 por nilotinibe, totalizando 57% e 43%, respectivamente.

## Anexo 11. Revisão rápida da literatura para o modelo de impacto orçamentário

### Estimativa de proporção de LMC no total de leucemias

#### Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos do percentual de LMC nas leucemias, foi estabelecida pergunta estruturada no formato POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]), cujos componentes estão descritos no Quadro 63, Qual a proporção da LMC entre as leucemias?

**Quadro 63.** Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, outcomes [desfechos] e study [tipo de estudo]) do percentual de LMC dentro das leucemias.

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica
<b>O - Desfechos (outcomes)</b>	<b>Desfechos primários:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Proporção</u></li></ul>
<b>Desenho de estudo (study)</b>	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados ou de estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte) Ensaio clínicos randomizados Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte)

#### Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 21 de maio de 2023 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 64.

**Quadro 64.** Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da prevalência de LMC entre as leucemias.

Estratégia	Registros
MEDLINE (via PubMed)	
"chronic myeloid leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic myelogenous leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic myelogenous leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic myelogeneous leukemia"[Title/Abstract] OR "leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[MeSH]	30.796
"Acute myelogenous leukemia"[Title/Abstract] OR "Acute myeloblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "Acute myelocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms]	67.168
"Chronic lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "Chronic lymphoid leukemia"[Title/Abstract] OR "leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms]	26.105

"acute lymphoid leukemia"[Title/Abstract] OR "acute lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "acute lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphoid leukemia acute"[Title/Abstract] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms]	<b>47.942</b>
"epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms] OR "prevalance"[All Fields] OR "prevalences"[All Fields] OR "prevalence s"[All Fields] OR "prevalent"[All Fields] OR "prevalently"[All Fields] OR "prevalents"[All Fields] OR ("proportion"[All Fields] OR "proportions"[All Fields]) OR ("dose fractionation, radiation"[MeSH Terms] OR ("dose"[All Fields] AND "fractionation"[All Fields] AND "radiation"[All Fields]) OR "radiation dose fractionation"[All Fields] OR "fractionation"[All Fields] OR "chemical fractionation"[MeSH Terms] OR ("chemical"[All Fields] AND "fractionation"[All Fields]) OR "chemical fractionation"[All Fields] OR "fraction"[All Fields] OR "fraction s"[All Fields] OR "fractionate"[All Fields] OR "fractionated"[All Fields] OR "fractionates"[All Fields] OR "fractionating"[All Fields] OR "fractionationed"[All Fields] OR "fractionations"[All Fields] OR "fractionator"[All Fields] OR "fractionators"[All Fields] OR "fractioned"[All Fields] OR "fractioning"[All Fields] OR "fractionized"[All Fields] OR "fractions"[All Fields])	<b>4.506.623</b>
#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	<b>43</b>

## Resultados

Foram recuperados 43 registros na base de dados consultada. Durante a triagem de títulos e resumos, 37 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 6 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 3 registros foram excluídos e 3 incluídos, por atenderem aos critérios da pergunta POS (Figura 36). Os estudos incluídos estão, resumidamente, descritos no corpo deste relatório técnico. Os estudos excluídos com os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 17.

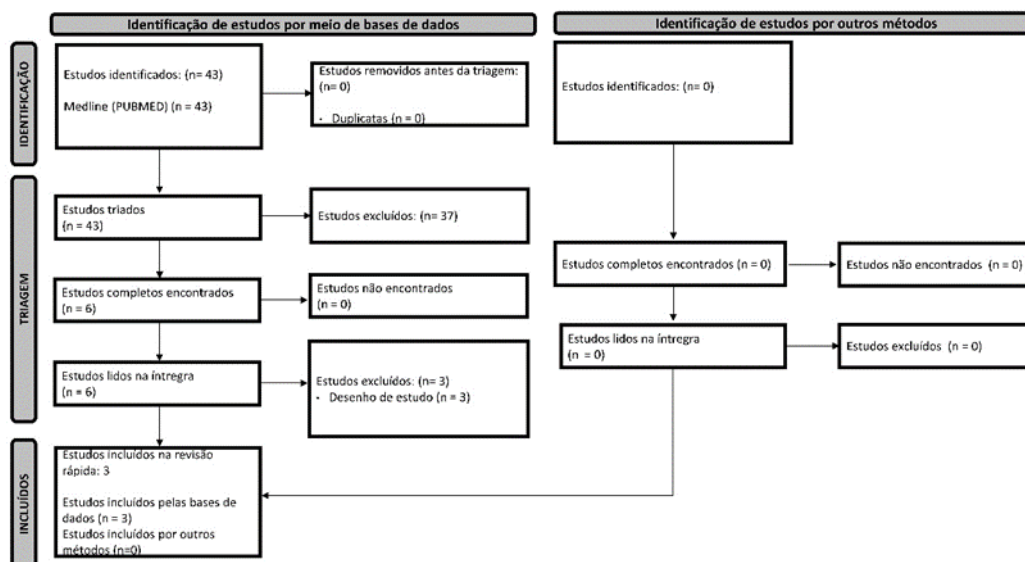


Figura 36. Fluxograma de seleção dos estudos de prevalência de LMC.

**Quadro 65.** Estudos excluídos após revisão do texto completo na revisão rápida de prevalência de LMC.

<b>Autor e ano</b>	<b>Título da publicação</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Xie <i>et al.</i> , (2003) (1)	Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998)	Tipo de estudo
al-Bahar <i>et al.</i> , (1994) (2)	The epidemiology of leukemia in Kuwait	Tipo de estudo
González <i>et al.</i> , (2001) (3)	Incidence and survival of leukemias according to the different histologic subsets, in Tarragona, Spain, between 1980-1994	Tipo de estudo

### **Referência dos estudos excluídos**

1. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer*. 2003;97(9):2229-35.2. al-Bahar S, Pandita R, al-Muhannaha A, al-Bahar E. The epidemiology of leukemia in Kuwait. *Leuk Res*. 1994;18(4):251-5.
2. al-Bahar S, Pandita R, al-Muhannaha A, al-Bahar E. The epidemiology of leukemia in Kuwait. *Leukemia Research*. 1994 Apr;18(4):251-255.
3. Gonzalez JR, Moreno V, Maria Borrás J, Borrás J, Galceran J, Granena A, et al. [Incidence and survival of leukemias according to the different histologic subsets, in Tarragona, Spain, between 1980-1994]. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(5):174-8.

## Proporção de pacientes com LMC Ph+ que usam tratamento de segunda linha

### Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos da progressão para segunda linha em pacientes com LMC Ph+, foi estabelecida a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]), cujos componentes estão descritos no Quadro 66. “Qual é a incidência de tratamento em segunda linha em pacientes com LMC, após a progressão da doença em primeira linha?”

**Quadro 66.** Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) do tratamento da LMC em segunda linha.

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica Ph+ com resistência ou intolerância ao tratamento de primeira linha
<b>O - Desfechos (outcomes)</b>	<b>Desfecho Primário:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Incidência</li></ul>
<b>Desenho de estudo (study)</b>	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte) Ensaios clínicos randomizados Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte)

### Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 18 de maio de 2023 exclusivamente no MEDLINE (via PubMed). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 67.

**Quadro 67.** Estratégia de busca nas bases de dados consultadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta POS da proporção de pacientes com LMC em segunda linha.

Estratégia	Registros
MEDLINE (via PubMed)	
("chronic myeloid leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic myelogenous leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic myelogenous leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic myelogeneous leukemia"[Title/Abstract]) AND (("second"[Title/Abstract] AND "line"[Title/Abstract]) OR "second-line treatment"[Title/Abstract])	605
"proportion"[All Fields] OR "proportions"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms] OR "incidences"[All Fields] OR "incident"[All Fields] OR "incidents"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms] OR "prevalance"[All	5.123.493

Fields] OR "prevalences"[All Fields] OR "prevalence s"[All Fields] OR "prevalent"[All Fields] OR "prevalently"[All Fields] OR "prevalents"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms] OR "incidences"[All Fields] OR "incident"[All Fields] OR "incidents"[All Fields] OR "enter"[All Fields] OR "entered"[All Fields] OR "entering"[All Fields] OR "enters"[All Fields] OR "start"[All Fields] OR "started"[All Fields] OR "starting"[All Fields] OR "starts"[All Fields]

#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

**217**

## Resultados

Foram recuperados 217 registros na base de dados consultada. Durante a triagem de títulos e resumos, 212 registros foram excluídos. Na etapa seguinte, 9 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Ao final do processo, 4 registros foram excluídos e 5 incluídos por atenderem aos critérios da pergunta POS (Figura 5). Ao avaliar os estudos incluídos, foi detectado que um dos estudos descreve a população brasileira, trazendo o potencial de melhorar a confiabilidade da análise de impacto orçamentário, sendo, portanto, considerado preferível como fonte de dados. Os outros 4 estudos foram assim excluídos da análise. Os estudos excluídos com os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 20.

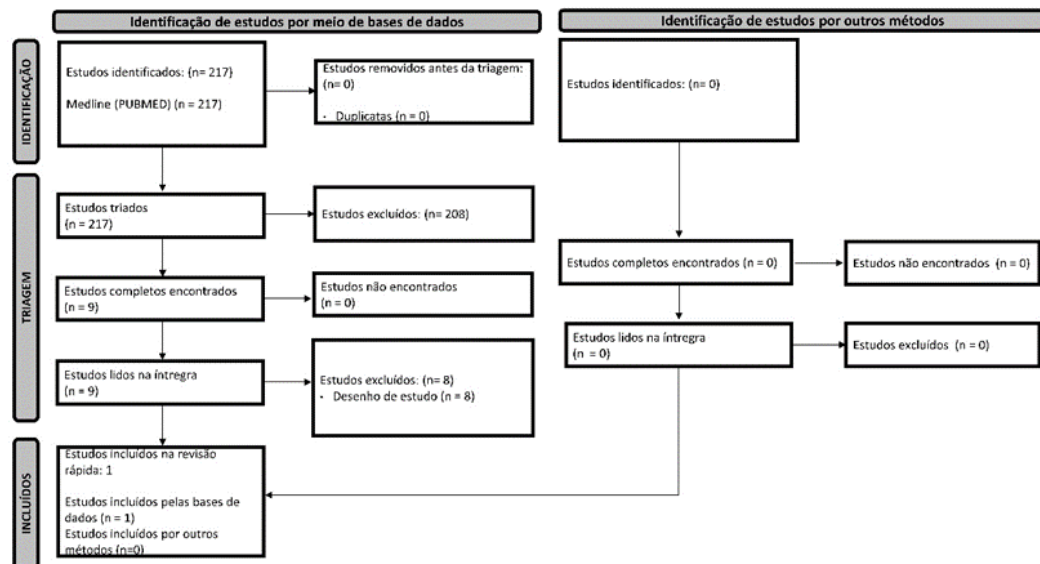


Figura 37. Fluxograma de seleção de estudos para a revisão de progressão para segunda linha na LMC.

**Quadro 68.** Estudos excluídos após revisão do texto completo na revisão rápida de tratamento em segunda linha de LMC.

<b>Autor e ano da publicação</b>	<b>Título da publicação</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Dey <i>et al.</i> , (2022) (1)	<i>Deep sequencing reveals the spectrum of BCR-ABL1 mutations upon front-line therapy resistance in chronic myeloid leukemia: An Eastern-Indian cohort study</i>	Tipo de estudo
Vener <i>et al.</i> , (2020) (2)	First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo
Pearson <i>et al.</i> , (2016) (3)	Disease-related mortality exceeds treatment-related mortality in patients with chronic myeloid leukemia on second-line or later therapy	Tipo de estudo
Lucas <i>et al.</i> , (2008) (4)	A population study of imatinib in chronic myeloid leukaemia demonstrates lower efficacy than in clinical trials	Tipo de estudo
O'Brien <i>et al.</i> , (2008) (5)	International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM)	Tipo de estudo
Lahaye <i>et al.</i> , (2005) (6)	Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up	Tipo de estudo
Lau <i>et al.</i> , (2013) (7)		Tipo de estudo
Castagnetti <i>et al.</i> , (2015) (8)	Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib	Tipo de estudo

### Referência dos estudos excluídos

1. Dey S, Basu S, Shah S, Bhattacharyya D, Gupta PP, Acharjee M, et al. Deep sequencing reveals the spectrum of BCR-ABL1 mutations upon front-line therapy resistance in chronic myeloid leukemia: An Eastern-Indian cohort study. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100635.
2. Vener C, Banzi R, Ambrogi F, Ferrero A, Saglio G, Pravettoni G, et al. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020;4(12):2723-35.
3. Pearson E, McGarry L, Gala S, Nieset C, Nanavaty M, Mwamburi M, et al. Disease-related mortality exceeds treatment-related mortality in patients with chronic myeloid leukemia on second-line or later therapy. *Leuk Res.* 2016;43:1-8.
4. Lucas CM, Wang L, Austin GM, Knight K, Watmough SJ, Shwe KH, et al. A population study of imatinib in chronic myeloid leukaemia demonstrates lower efficacy than in clinical trials. *Leukemia.* 2008;22(10):1963-6.
5. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, Radich JP, et al. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM). *Blood.* 2008;112(11):186.
6. Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Muller MC, Kreil S, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer.* 2005;103(8):1659-69.
7. Lau A, Seiter K. Second-line therapy for patients with chronic myeloid leukemia resistant to first-line imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(3):186-96.
8. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia.* 2015;29(9):1823-31.