



Brasília, DF | Outubro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº

Bosutinibe 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

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Patentes

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Relatório preliminar

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de tratamento da LMC recomendado pela <i>European Society of Medical Oncology</i> . Adaptado de <i>Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i>	18
Figura 2. Sobrevida global em 2 anos; pacientes em fase crônica.	27
Figura 3. Sobrevida livre de progressão em 2 anos.	28
Figura 4. Alteração nas pontuações do EQ-5D entre o tempo basal e o término do tratamento	30
Figura 5. Média das alterações nos valores basal até o mês 12 avaliado com FACT-Leu	31
Figura 6. Estados de saúde no modelo	37
Figura 7. Análise de sensibilidade determinística, desfecho QALY, bosutinibe vs. dasatinibe.....	40
Figura 8. Análise de sensibilidade determinística, desfecho QALY, bosutinibe vs. nilotinibe	40
Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística (gráfico de dispersão), bosutinibe vs. dasatinibe.	41
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística (gráfico de dispersão), bosutinibe vs. nilotinibe.....	41
Figura 11. Análise de sensibilidade determinística.....	47
Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística	48
Figura 13. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.....	61

QUADROS

Quadro 1. Avaliação da resposta terapêutica	16
Quadro 2. Ficha com a descrição da tecnologia	19
Quadro 3. Elementos PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho], tipos de estudo) apresentados pelo demandante.....	21
Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	35
Quadro 5. Preço unitário de bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe aplicados na avaliação econômica	38
Quadro 6. Características do estudo de análise do impacto orçamentário.	42
Quadro 7. Recomendação das agências de ATS internacionais	49
Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento da LMC Ph+ com resistência ou intolerância à terapia prévia ...	51
Quadro 9. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante	60

TABELAS

Tabela 1- Preço da tecnologia (bosutinibe) proposta pelo demandante.....	20
Tabela 2. Características dos participantes e da doença.....	25

Tabela 3. Características dos participantes	26
Tabela 4. Resultados da comparação indireta entre bosutinibe e dasatinibe ou nilotinibe.	28
Tabela 5. Resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante	39
Tabela 6. Resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante.....	40
Tabela 7. Cálculo da população elegível ao uso de bosutinibe	43
Tabela 8. Quantidade de pacientes com LMC Ph+ em segunda linha de tratamento	43
Tabela 9. Participação de mercado dos medicamentos utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica em segunda linha.	44
Tabela 10. Custos do tratamento anual por paciente com LMC Ph+ tratados com bosutinibe, dasatinibe ou nilotinibe...44	
Tabela 12. Impacto orçamentário incremental (cenário base) com a incorporação de bosutinibe	45

Relatório preliminar

SUMÁRIO

FIGURAS	6
QUADROS.....	6
TABELAS	6
Sumário.....	8
1. Apresentação.....	9
2. Conflitos de interesse	9
3. Resumo executivo.....	10
4. Introdução	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2 Diagnóstico	13
4.3 Tratamento recomendado.....	15
5. Ficha técnica da tecnologia.....	19
5.1 Preço proposto para incorporação.....	20
6. Evidências clínicas.....	21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	21
6.2 Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante	23
6.3 Evidências obtidas pela Secretaria Executiva	24
6.4 Caracterização dos estudos incluídos pela Secretaria Executiva.....	24
6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia	27
6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	32
6.7 Avaliação do risco de viés	33
6.8 Certeza geral das evidências (GRADE)	33
6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	34
6.10 Limitações das evidências clínicas	34
7. Evidências econômicas	35
7.1 Avaliação econômica	35
7.2 Impacto orçamentário	42
8. Recomendações de outras agências de ATS.....	48
9. Monitoramento do horizonte tecnológico	50
10. perspectiva do paciente.....	52
11. Considerações finais	52

12. recomendação preliminar da conitec.....	54
13. Referências	55
14. Apêndice	58
15. Anexos.....	60

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas enviadas em junho de 2024 pela empresa Pfizer Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do bosutinibe 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, visando avaliar incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Bosutinibe

Indicação: 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

Demandante: Pfizer do Brasil Ltda

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa com incidência de 1 a 2 casos por 100.000 adultos, e responsável por aproximadamente 15% dos casos recém diagnosticados de leucemia em adultos. A onco-proteína denominada BCR-ABL é uma tirosina quinase que promove o crescimento e a replicação celular, influenciando a leucemogênese. No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da LMC em adultos, publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, o imatinibe é indicado como o tratamento de 1ª linha. Na falha ou intolerância a esse tratamento, o nilotinibe e o dasatinibe são recomendados para 2ª linha. Bosutinibe seria mais uma opção terapêutica para o tratamento em 2ª linha.

Pergunta: O uso de bosutinibe no tratamento em 2ª linha de pacientes com LMC Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, é eficaz, efetivo, seguro e custo-efetivo em comparação ao tratamento com dasatinibe ou nilotinibe?

Evidências clínicas: O demandante selecionou uma revisão sistemática com comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC). A Secretaria-Executiva acrescentou dois ensaios clínicos sem grupo comparador. No estudo de comparação indireta entre bosutinibe e dasatinibe se observou redução do risco de morte de 18% (HR 0,82; IC 95% 0,54 a 1,26; p=0,37) em favor de bosutinibe nos pacientes em fase crônica. A comparação entre bosutinibe e nilotinibe demonstrou redução do risco de morte de 28% (HR 0,72; IC95% 0,46 a 1,13, p=0,16) em favor de bosutinibe nos pacientes em fase crônica. No ensaio clínico de braço único com pacientes em fase crônica (estudo 200) e que receberam bosutinibe, após acompanhamento com mediana de duração de 24,2 meses, a probabilidade de permanecer vivo em 2 anos foi estimada em 92%. A mediana de duração da sobrevida global não foi atingida. No estudo BYOND, entre os 46 pacientes incluídos para o tratamento com bosutinibe em segunda linha, a probabilidade de estar vivo após 2 anos foi 97,7% (IC95% 84,9 a 99,7). Os eventos adversos não hematológicos emergentes ao tratamento (todos os graus) mais frequentes reportados nos estudos 200 e BYOND foram diarreia, náusea, rash e vômito. Os eventos adversos hematológicos (todos os graus) mais frequentes foram anemia, trombocitopenia e neutropenia. Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos ocorreu em 21% dos pacientes. No estudo BYOND, eventos adversos graus 3 ou 4 ocorreram em 120 pacientes (73,6%).

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade e custo-utilidade que comparou o uso do bosutinibe com dasatinibe ou nilotinibe por meio de modelo de Markov com sobrevida particionada e horizonte temporal de 20 anos. O custo do tratamento mensal foi de R\$ 2.559,84 com bosutinibe, R\$ 2.106,28 com dasatinibe e R\$ 2.721,98 com nilotinibe. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) na comparação entre bosutinibe e dasatinibe foi de R\$ 18.186,86/QALY ganho. A ICER na comparação entre bosutinibe e nilotinibe foi de - R\$ 17.614,57.

Análise de impacto orçamentário: A população elegível apresentada pelo demandante foi estimada por meio de demanda mista e a população variou de 48 a 149 pacientes a serem tratados com bosutinibe ao longo de cinco anos. O cenário de referência considerou a utilização de dasatinibe e nilotinibe. No cenário base, o *market share* do bosutinibe variou de

10

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

10% a 30%. Com a incorporação de bosutinibe, o valor incremental no impacto orçamentário em cinco anos seria de aproximadamente R\$ 1,7 milhões, considerando PMVG 18% com desconto de 30% para bosutinibe e menor valor das compras públicas para dasatinibe e nilotinibe. No cenário alternativo, com *market share* variando de 25% a 45%, os gastos incrementais seriam de aproximadamente R\$ 22.823,32 no primeiro ano e R\$ 464.863,27 em cinco anos.

Experiências internacionais: As agências Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portugal); *Scottish Medicines Consortium* (Escócia), *Hauté Autorité de Santé* (França), *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra e País de Gales), *Canada's Drug Agency* *L'Agence des médicaments du Canada* recomendaram bosutinibe para o tratamento de pacientes com LMC em fase crônica, acelerada ou blástica que apresentem resistência ou intolerância à terapia prévia com ITQ. A *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Austrália) não analisou este medicamento.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias para tratamento, em 2ª linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) com resistência ou intolerância à terapia prévia, incluindo imatinibe. São eles: asciminibe e radotinibe, ambos inibidores de tirosina quinase, sendo que o primeiro possui registro para a indicação no FDA, EMA e Anvisa.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 59/2024 foi aberta durante o período de 16/8/2024 a 26/8/2024 e houve 15 inscritos. Os representantes titular e suplente realizaram o processo preparatório. Contudo, posteriormente, ambos informaram impossibilidade de participar da ação da Perspectiva do Paciente na 134ª Reunião Ordinária da Conitec por indisponibilidade de agenda. Assim, não houve relato de experiência de paciente no contexto desta demanda.

Considerações finais: Tanto a evidência apresentada pelo demandante, quanto as obtidas pela Secretaria Executiva, tem alto risco de viés, com muita incerteza sobre os resultados. Na avaliação econômica, comparado com dasatinibe, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) é de R\$ 18.186,86 por QALY. Comparado com nilotinibe, bosutinibe é uma tecnologia dominante com RCEI de - R\$ 17.61457/QALY. A incorporação desta tecnologia com desconto de 79% sobre o PMVG 18% resultaria em impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 95 mil no primeiro ano e aproximadamente R\$ 617 mil em cinco anos. Sem o desconto ofertado pela empresa Pfizer, o impacto orçamentário seria de R\$ 5 milhões no primeiro ano e R\$ 102 milhões em cinco anos.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 134ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, sem nenhuma declaração de conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de bosutinibe 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. Para esta decisão os membros consideraram a ausência de evidências clínicas que demonstrem vantagem clínica do medicamento sobre dasatinibe e nilotinibe, já disponíveis no SUS.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa hematológica clonal caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22 [t(9;22) (q34; q11.2)], o que leva à fusão do gene *ABL1* (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*) e *BCR* (*breakpoint cluster region protein*), com consequente hiper-proliferação de granulócitos em diversas fases de maturação. Este gene de fusão, denominado BCR-ABL, resulta na expressão de uma proteína da classe da tirosina quinase (TQ), a qual tem papel central na patogênese da LMC.^{1,2}

Na LMC o acúmulo excessivo de células imaturas pode ocorrer tanto na medula óssea (MO) quanto no sangue periférico. Essas células não são capazes de executar as funções normais e com a evolução da doença, os sintomas surgem lenta e gradativamente, com perda de peso, fadiga, anorexia e esplenomegalia.³

A LMC tem um curso trifásico e é comumente diagnosticada na fase crônica (FC)². Na história natural da doença, a FC corresponde a uma fase inicial, relativamente longa, menos sintomática e mais controlável quando comparada às fases seguintes, estando relacionada a melhores desfechos^{2,3}. Com o decorrer do tempo, a FC tende a evoluir para uma fase mais rápida, a fase acelerada (FA), com piora mais intensa dos sintomas, culminando em uma fase de comportamento agudo, chamada crise blástica (CB), muito grave e sintomática, com alta morbimortalidade. Sem intervenção terapêutica, em 3 a 5 anos, a LMC progride da FC para CB, geralmente passando pela FA. Com o avanço da LMC, as células mieloides deixam de se diferenciar, resultando em uma expansão de células primitivas em vez de células maduras. A progressão da doença é definida pelo percentual de células blásticas no sangue periférico, com 10 a 20% na FA e >20% na CB. A CB quase invariavelmente leva à mortalidade por infecções, trombose ou anemia, consequentes da incapacidade da medula óssea na produção das células sanguíneas em quantidades e com a funcionalidade exigida para atender as necessidades fisiológicas³.

Até meados dos anos 2000, o arsenal terapêutico para a LMC se limitava ao controle da proliferação leucocitária nas FC ou FA com medicamentos citotóxicos inespecíficos, tais como o bussulfano e a hidroxiureia, enquanto na CB o tratamento era semelhante às leucemias agudas, utilizando associações de quimioterápicos. A introdução do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), tanto na forma autóloga (para o controle temporário da

doença), quanto alogênica (esse último considerado até hoje a única alternativa terapêutica curativa), melhorou o tempo de sobrevivência desses pacientes, embora não se constitua como terapia de primeira escolha⁴. No início de 2001, com o registro do imatinibe (inibidor de tirosina quinase (ITQs)), o tratamento da LMC mudou drasticamente, atingindo cifras de longevidade semelhante à população geral⁵.

Epidemiologia

A Associação Americana de Câncer estimou que em 2024 cerca de 9.280 novos casos de LMC seriam diagnosticados nos Estados Unidos da América (EUA), sendo 5.330 em homens e 3.950 em mulheres, e cerca de 1.280 pessoas iriam morrer dessa doença⁶. Essa doença é mais comum em adultos, com mediana de idade de 67 anos, e corresponde a cerca de 15% de todas as leucemias em pacientes adultos, sendo rara em crianças⁴.

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de casos novos de leucemia de todos os tipos esperados para cada ano do triênio 2023 a 2025 é de 6.250 casos em homens e de 5.290 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 para cada 100 mil mulheres. Considerando a proporção de 15% desses casos serem LMC, estima-se 888 e 734 casos por ano em homens e mulheres, respectivamente. Em relação à mortalidade, em 2020 ocorreram no Brasil 6.738 óbitos por leucemia⁷.

A incidência de LMC na Europa em 2022, para indivíduos com idade entre 20 e 85 anos, foi de 23,7 casos por 100.000 homens e 17,8 casos por 100.000 mulheres⁸.

4.2 Diagnóstico

A maioria dos pacientes com LMC são diagnosticados enquanto assintomáticos e a doença é descoberta em exames físicos de rotina ou exames de sangue. Achados típicos incluem leucocitose com predominância de granulócitos e, ocasionalmente, trombocitose. O diagnóstico é realizado mais comumente durante a fase crônica, caracteristicamente de evolução indolente e início insidioso. Nesta fase, os sintomas resultam de anemia e esplenomegalia, incluindo fadiga, perda de peso, cefaleia, fraqueza, febre e suor noturno².

O diagnóstico de LMC requer a identificação do cromossomo Philadelphia (Ph). Embora o diagnóstico possa ser feito por meio de sangue periférico, pode ser necessário o aspirado de medula para o estadiamento da doença e avaliação de anormalidades

cromossômicas adicionais. Pelo menos um teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) é necessário para determinar o tipo de transcrito².

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica no Adulto, o sistema proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017 é o mais aceito para diagnóstico e classificação das leucemias⁹.

O PCDT da LMC no Adulto considera as seguintes classificações para as fases crônica, acelerada (ou de transformação) e crise blástica¹⁰:

- **Fase crônica:** leucocitose ($12-1.000 \times 10^9/L$, com mediana de $100 \times 10^9/L$); ausência de displasia significativa da medula óssea; blastos geralmente abaixo de 2%; presença de basofilia absoluta; eosinofilia é comum; a contagem de plaquetas varia entre normal e valores acima de $1.000 \times 10^9/L$ e trombocitopenia não é comum; monocitose absoluta pode estar presente, porém com os monócitos abaixo de 3% (exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, em que a LMC pode ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica). Ao exame da MO, a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico; os blastos geralmente estão abaixo de 5% das células da medula óssea, mas taxas $\geq 10\%$ podem indicar progressão da doença. Os megacariócitos podem estar normais ou discretamente diminuídos em número, mas 40%-50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da MO mostra moderada a marcada fibrose reticulínica em cerca de 30% dos casos, que é correlacionada com um número aumentado de megacariócitos, aumento do volume do baço e um pior prognóstico. A FC, que geralmente é diagnosticada em pacientes não tratados, progride para uma fase mais avançada em 3 a 5 anos.
- **Fase acelerada:** aumento persistente da leucocitose ($>10 \times 10^9/L$) e/ou de esplenomegalia não responsiva à terapia, falta de resposta ao tratamento; persistência de trombocitose acima de 1.000×10^9 plaquetas/L ou a trombocitopenia abaixo de $100 \times 10^9/L$; evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica; mais de 20% de basófilos e/ou 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na MO; e anormalidades cromossômicas adicionais nas células Ph+ ou cariótipo complexo ou qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia. Geralmente, a FA é consequência da resistência à terapia utilizada.
- **Crise blástica:** blastos $\geq 20\%$ em sangue periférico ou entre células nucleadas da MO ou quando há proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral, que é denominada Cloroma.

4.3 Tratamento recomendado

De acordo com o PCDT da LMC no Adulto, para a escolha do medicamento deve-se considerar a fase e a evolução da doença, os critérios objetivos de segurança, eficácia e efetividade, a finalidade do tratamento e o(s) medicamento(s) previamente utilizado(s)¹⁰. A seguir, será apresentado o tratamento preconizado no PCDT publicado em 2021.

Apesar da disponibilidade dos inibidores de tirosina quinase (ITQ), o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico continua a ser uma alternativa terapêutica com chances de cura, sendo mandatória em alguns casos¹⁰.

A utilização da hidroxiureia deve ser considerada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto aguarda os exames que confirmem o diagnóstico de LMC¹⁰, visto que é um medicamento associado a toxicidades com benefício clínico limitado.

Tratamento da LMC-Fase Crônica

O mesilato de imatinibe é um inibidor de tirosina quinase (ITQ) de primeira geração que se constitui no tratamento de primeira linha para o tratamento da LMC. A conduta inicial não deve ser modificada de acordo com a estratificação de risco do paciente. Em caso de falha terapêutica ou intolerância, deve-se trocar o ITQ considerando-se o perfil clínico do paciente, as contraindicações e toxicidades de cada fármaco, após a realização de novos exames (mielograma, cariótipo e pesquisa de mutações no gene BCR-ABL). A depender da mutação presente e da segurança do medicamento, pode-se utilizar dasatinibe ou nilotinibe como tratamento de resgate (2ª linha). Caso haja falha terapêutica ou toxicidade intolerável ao tratamento de segunda linha, procede-se à terceira linha de tratamento, que é de prerrogativa dos hospitais habilitados no SUS como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). A escolha do tratamento deve levar em consideração o ITQ utilizado anteriormente e o perfil de resistência observado. Outra opção a ser considerada é o TCTH alogênico¹⁰.

Tratamento da LMC-Fase acelerada ou crise blástica

O tratamento da LMC em fase acelerada ou blástica depende do(s) tratamento(s) previamente administrados. As opções terapêuticas são semelhantes às dos pacientes com LMC na fase crônica, embora pacientes com LMC em fase acelerada ou blástica sejam menos propensos a obter uma resposta de longo prazo a qualquer um dos medicamentos¹⁰. O tratamento também dependerá da elegibilidade do paciente e da disponibilidade de doador para o TCTH¹⁰.

15

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O uso de ITQ no tratamento da LMC em fase acelerada e blástica apresenta resultados inferiores àqueles obtidos quando na fase crônica. Ademais, os estudos que avaliaram o uso de ITQ de segunda linha mostraram taxas de resposta citogenética baixas¹⁰.

Para os pacientes em fase acelerada, crônica ou regressiva de crise blástica que não se beneficiarem dos tratamentos de primeira e segunda linhas e que são candidatos ao TCTH alogênico, o PCDT recomenda terapia com um ITQ (não utilizado na 2ª linha), seguido do TCTH alogênico, em vez de se proceder imediatamente ao transplante¹⁰.

O transplante não é indicado para caso de LMC em crise blástica, a menos que a doença regrida com o uso de poliquimioterapia a uma fase anterior. A LMC na crise blástica pode evoluir para leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda. Nestes casos, o tratamento deverá ser conduzido de acordo com as respectivas diretrizes¹⁰.

Tratamento de LMC com mutação T315I

LMC com mutação T315I em fase crônica ou acelerada pode ser tratada com alfa-interferona associada a citarabina até a realização do TCTH alogênico. O transplante não é indicado para caso de pacientes em crise blástica, a menos que ela regrida, pelo efeito de poliquimioterapia, a uma fase anterior¹⁰.

Critérios de avaliação de resposta ao tratamento

Os critérios de resposta ao tratamento recomendados no PCDT de LMC no adulto são os mesmos preconizados pela *European Leukemianet*^{11,12} (Quadro 1).

Quadro 1. Avaliação da resposta terapêutica

Tempo	Resposta ótima	Alerta	Falha terapêutica
Antes do tratamento (linha de base)		Alto risco Principal via AAC/Ph+	
3 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* Ph ≤35% (RCC)	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ 36%-95%	Não RHC* Ph+ >95%
6 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤1%* Ph +0% (RCC)	BCR-ABL ^{IS} 1%-10%* Ph+ 1%-35% (RCP)	BCR-ABL ^{IS} >10%* Ph+ >35%
12 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤0,1%* (RMM)	BCR-ABL ^{IS} 0,1%-1%*	BCR-ABL ^{IS} >1%* Ph+ >0%
A qualquer tempo acima de 12 meses.	RMM ou resultado melhor	AAC/Ph- (-7, ou 7q)	Perda de RHC Perda de RCC Perda de RMM (confirmar)** Mutações AAC/Ph+

Ph: cromossomo Philadelphia; AAC/Ph+ ou -: alterações adicionais em células com cromossomo Ph+ ou -; IS: BCR-ABL na escala internacional. BCR: gene *breaking cluster region protein*; ABL: gene *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*; RCC: resposta citogenética completa; RHC: resposta hematológica completa; RCP: resposta citogenética parcial; RMM: resposta molecular maior

*Um ou dois; **em dois exames consecutivos, dos quais um é ≥ 1%.

Fonte: Brasil, PCDT, 2021.

Outras diretrizes de diagnóstico, tratamento e monitoramento consideram a utilização de ITQ de 2ª geração desde a primeira linha de tratamento. A *European Society for Medical Oncology (ESMO)* e a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* referem que a escolha do tratamento deve se basear na idade do paciente, no perfil clínico, como a presença de comorbidades, perfil de eventos adversos de cada medicamento e tolerabilidade do paciente^{11,13}. Assim, em primeira linha, independentemente do perfil de risco, o tratamento pode iniciar com imatinibe, nilotinibe, dasatinibe ou bosutinibe^{11,13}. Para pacientes com risco intermediário ou alto, a NCCN recomenda como tratamentos preferenciais os ITQ de 2ª geração, embora o imatinibe, ITQ de 1ª geração também possa ser utilizado¹³. Nas linhas subsequentes, a escolha do tratamento deverá considerar o medicamento utilizado anteriormente, perfil de mutação BCR-ABL-1 e perfil de toxicidade. A partir da segunda linha de tratamento, o ponatinibe pode ser utilizado quando há falha do tratamento de primeira linha^{11,13}. Pacientes com mutação T315I podem utilizar ponatinibe em qualquer linha de tratamento. Avaliação para transplante de medula deve ser considerada em caso de falha a ITQ^{11,13}. As recomendações da ESMO estão descritas na Figura 1.

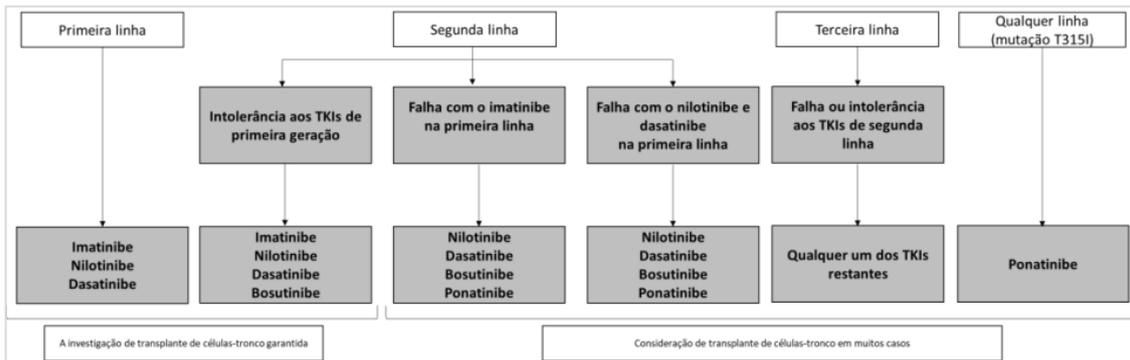


Figura 1. Fluxograma de tratamento da LMC recomendado pela *European Society of Medical Oncology*. Adaptado de *Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

Fonte: Hocchous A, et al. 2020.

Relatório preliminar

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Bosutinibe é um potente inibidor de tirosina quinase (ITQ) com atividade contra BCR-ABL. Como não inibe c-kit ou PDGR-R, acredita-se que este seja o motivo para não apresentar os mesmos efeitos adversos observados com outros ITQ.

Informações e descrição do medicamento estão no Quadro 2.

Quadro 2. Ficha com a descrição da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Bosutinibe
Nome comercial	Bosulif®
Apresentação	Comprimidos revestidos: 100 mg (embalagem com 120 comprimidos) 400 mg ou 500 mg (embalagem com 30 comprimidos)
Detentor do registro	Pfizer Brasil Ltda
Fabricante	Pfizer Manufacturing Detuschland GmbH
Indicação aprovada na Anvisa*	<ol style="list-style-type: none">1) Tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) na fase crônica (FC) recém-diagnosticada.2) tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) na fase crônica (FC), acelerada (FA) ou blástica (FB) com resistência ou intolerância à terapia anterior.
Indicação proposta	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.
Posologia e Forma de Administração*	Para LMC Ph+ na FC recém diagnosticada, a dose recomendada é de 400 mg, por via oral, uma vez ao dia. Para LMC Ph+ na FC, FA ou FB com resistência ou intolerância à terapia anterior, a dose recomendada é de 500 mg, por via oral, uma vez por dia. Escalonamento de dose em incrementos de 100 mg uma vez ao dia até, no máximo, 600 mg uma vez ao dia 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.
Registro	1.2110.0487
Patente	Não foram identificadas patentes relacionadas à formulação e ao fármaco deste medicamento.
Contraindicações*	Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer excipientes.

Cuidados e precauções*	<p>Anormalidades da função hepática</p> <p>Diarreia e vômitos</p> <p>Mielossupressão</p> <p>Retenção de líquidos, incluindo efusão pericárdica, pleural, edema pulmonar ou periférico.</p> <p>Recomenda-se redução de dose em pacientes com função hepática prejudicada.</p> <p>Pode causar toxicidade cardiovascular.</p> <p>Deve ser administrado com precaução em pacientes com história ou predisposição para prolongamento do intervalo QT corrigido, com doença cardíaca não controlada ou significativa.</p> <p>Monitorar função renal em pacientes com comprometimento renal.</p> <p>Pode ocorrer reações cutâneas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica.</p> <p>Devido ao risco de reativação da hepatite B, a realização de testes de infecção pelo vírus da hepatite B devem ser considerados.</p> <p>A exposição à luz solar direta ou radiação ultravioleta deve ser evitada ou minimizada devido ao risco de fotossensibilidade.</p>
Reações adversas*	<p>Frequentes ($\geq 20\%$ dos pacientes): diarreia, náusea, trombocitopenia, elevação das transaminases, dor abdominal, erupção cutânea, anemia, cefaleia, vômito, artralgia, infecção do trato respiratório, trombocitopenia, neutropenia, derrame pleural,</p>

*Fonte: Bula Bosulif®

Fertilidade: bosutinibe tem potencial de prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade em humanos.

Gravidez: não é recomendado o uso de bosutinibe durante a gravidez ou em mulheres em idade fértil que não estejam sob uso de contraceptivos. Classificação de risco: categoria D.

Lactação: mulheres que estejam tomando bosutinibe não devem amamentar ou fornecer leite materno a bebês ou crianças.

5.1 Preço proposto para incorporação

Na Tabela 1 consta o preço proposto pelo demandante (empresa Pfizer) com desconto de aproximadamente 79% sobre o PMVG18%. Com este valor e posologia descrita em bula de 500 mg por dia (1 comprimido), o custo do tratamento mensal seria de R\$ 2.524,50 e o anual de R\$ 30.294,00. Para manter o valor proposto a empresa Pfizer conta com a inclusão de bosutinibe no PCDT.

Tabela 1- Preço da tecnologia (bosutinibe) proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG)
--------------	--	--	---

20

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Comprimidos de 500 mg
(caixa com 30 unidades)

R\$ 84,15

R\$ 12.177,16
R\$ 405,90/comprimido

NI³

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Acesso em: 09/2024.

³ Não consta informação de nenhuma compra pública realizada desde a data do registro do medicamento (10/2022) até 09/2024.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta parte do relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Pfizer do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Bosulif® (bosutinibe) para o tratamento em segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica, Philadelphia positivo (Ph+), com resistência ou intolerância a pelo menos um tratamento prévio, incluindo imatinibe, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências com base na estruturação apresentada no **Quadro 3**.

Quadro 3. Elementos PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho], tipos de estudo) apresentados pelo demandante.

População	adultos portadores de leucemia mieloide crônica Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe
Intervenção (tecnologia)	bosutinibe (segunda linha de tratamento)
Comparador	dasatinibe ou nilotinibe (incorporados no SUS)
Desfechos (Outcomes)	Primário: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de eventos, resposta molecular maior. Secundário: resposta citogenética completa, resposta citogenética maior, eventos adversos (geral, emergente do tratamento ou grave)
Tipo de estudo	revisão sistemática (com ou sem metanálise) de ensaios clínicos randomizados ou de estudos observacionais (coortes) ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (coortes)

Fonte: material do demandante (dossiê página 29).

Pergunta da pesquisa: Qual a eficácia e 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?

A Secretaria-Executiva reformulou a pergunta da pesquisa, mantendo o mesmo propósito do demandante:

O uso de bosutinibe no tratamento em segunda linha de pacientes com LMC Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, é eficaz, efetivo, seguro e custo-efetivo em comparação ao tratamento com dasatinibe ou nilotinibe?

Nos critérios de elegibilidade não houve restrição quanto ao gênero ou idade dos pacientes, desde que fossem adultos (≥ 18 anos). Foram excluídos estudos com pacientes com cromossomo Philadelphia negativo. Não houve restrição quanto ao idioma ou ano da publicação do estudo, nem em relação ao tamanho amostral. Foram excluídos os estudos publicados apenas no formato de resumo de congresso.

Os desfechos foram assim definidos:

Sobrevida global: tempo entre a randomização até morte por qualquer causa.

Sobrevida livre de progressão: tempo entre a randomização ou início do tratamento até a ocorrência de progressão da doença ou morte por qualquer causa.

Sobrevida livre de evento: tempo entre a randomização até a ocorrência de um evento que pode ser: progressão da doença, morte, descontinuação do tratamento por qualquer causa.

Resposta molecular maior (RMM): com base na reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa quantitativa para BCR-ABL em sangue periférico, a taxa de RMM resultou em valores $\leq 0,1\%$ na razão BCR-ABL/ABL, conforme escala internacional.

Resposta citogenética completa (RCC): a avaliação citogenética foi baseada em pelo menos 20 metáfases ou 200 células em sangue periférico ou medula óssea no teste de fluorescência de hibridação *in situ*, na indisponibilidade da avaliação citogenética.

Resposta citogenética maior (RCM): 0% a 45% das células Ph+ com metáfases.

As buscas pelos estudos foram realizadas pelo demandante em março de 2023 nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library*, sem restrição de data, ou situação da publicação. Adicionalmente fizeram uma busca na base de registro de ensaios clínicos (*ClinicalTrials*). As estratégias de busca utilizadas pelo demandante foram sensíveis, incluindo tanto vocabulário controlado como termos sinônimos (Anexo 1). As etapas da

revisão sistemática estão em conformidade com as Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres-técnico científicos do Ministério da Saúde¹.

O demandante propôs utilizar os instrumentos *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials* (RoB 2) desenvolvido pela Cochrane² para avaliar ensaios clínicos randomizados, *Risk of Bias in Non-randomized Studies* (ROBINS-I)³ para ensaios clínicos não randomizados e um instrumento do *Joanna Briggs Institute* para estudos observacionais⁴. A confiabilidade da evidência foi avaliada utilizando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁵. A qualidade metodológica de revisões sistemáticas foi analisada com base no instrumento *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2)⁶.

No processo de busca e seleção foram recuperadas 2.191 publicações que, após eliminar duplicidade e avaliar os critérios de inclusão e elegibilidade, resultou em um artigo incluído pelo demandante. O fluxograma do processo de seleção está descrito no Anexo 2.

6.2 Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante

O demandante incluiu uma revisão sistemática com comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) com dados de três estudos primários¹⁴. Não foram localizados estudos de comparação direta entre bosutinibe e outros inibidores de tirosina quinase.

Neste estudo foram utilizados os dados individuais do estudo 200 (ensaio clínico de braço único) que avaliou a eficácia e segurança do bosutinibe, e os dados agregados de dois ensaios clínicos conduzidos com pacientes com LMC na fase crônica e que receberam dasatinibe (n=167) ou nilotinibe (n=321) em segunda linha por resistência ou intolerância ao imatinibe em primeira linha, sem grupo comparador¹⁴.

O conjunto de dados do bosutinibe foi utilizado para gerar as curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Para nilotinibe e dasatinibe foram utilizadas as curvas publicadas nos artigos, empregando-se um software digitalizador.

¹ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em S. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 1a ed. Editora MS; 2021.

² Sterne JAC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

³ Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919

⁴ 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

⁵ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924-6

⁶ 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

6.3 Evidências obtidas pela Secretaria Executiva

Considerando que a busca realizada pelo demandante foi executada há mais de um ano (março de 2023) e que o mesmo apresentou somente um estudo de comparação indireta que incluiu pacientes na fase crônica, a Secretaria Executiva procedeu a uma nova busca nas bases científicas, ampliando o delineamento para ensaios clínicos de braço único, com pacientes adultos com LMC Ph+ em qualquer fase da doença, visto que há indicação em bula para qualquer fase e a demanda não é específica para pacientes em fase crônica.

Na busca realizada em agosto de 2024, no PubMed, foram recuperadas 335 publicações e selecionados dois ensaios clínicos com quatro publicações.

6.4 Caracterização dos estudos incluídos pela Secretaria Executiva

Estudo 200 (ensaio clínico fase I/II - NCT00261846)

Este estudo iniciou em 2006 e finalizou em 2015. Ele foi dividido em duas partes: a parte 1 foi de escalonamento de dose em indivíduos com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em fase crônica para estabelecer a dose máxima tolerada nessa população de indivíduos. A parte 2 começou após a conclusão da Parte 1 e foi delineada para verificar a eficácia de bosutinibe (500 mg/dia) em pacientes em todas as fases da LMC Ph+ e Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) Ph+, refratários ao tratamento com imatinibe ou que progrediram durante o tratamento com o mesmo. Para este relatório foram considerados apenas os resultados da parte 2 do estudo^{15,16}.

Os dados utilizados na comparação indireta selecionada pelo demandante, foram obtidos deste estudo.

Os seguintes desfechos, entre outros descritos no *ClinicalTrials*, foram avaliados:

- Porcentagem de pacientes com resposta citogenética principal em 24 semanas;
- Porcentagem de pacientes com resposta hematológica completa confirmada;
- Estimativa de Kaplan-Meier da retenção de uma resposta citogenética principal alcançada/mantida em 5 anos;
- Tempo para alcançar uma resposta citogenética principal
- Estimativa de Kaplan-Meier de manter uma resposta hematológica completa em 4 ou 5 anos;
- Duração da resposta hematológica completa;

- Tempo para alcançar uma resposta completa hematológica (somente respondedores);
- Incidência cumulativa de morte ou progressão;
- Sobrevida global e sobrevida livre de progressão em 1, 2, 3, 4 e 5 anos;
- Porcentagem de pacientes com eventos adversos emergentes no tratamento ou eventos adversos grave;
- Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes na fase crônica.

Em uma das coortes do estudo foram incluídos 288 participantes com LMC na fase crônica, dos quais, 200 foram classificados como resistentes ao imatinibe e 88 eram intolerantes ao mesmo. Entre os pacientes com mutação conhecida no tempo basal do estudo, as mais comuns foram M351T (n=7), F359V (n=7), F317L (n=4), L248V (n=4), G250E (n=3), M244V (n=3) e T315I (n=3)¹⁵.

Na coorte com pacientes na fase acelerada (n=49) ou blástica (n=36), foram incluídos 85 participantes com mediana de tempo de acompanhamento de 28,4 meses (0,3 a 88,6) nos pacientes em fase acelerada e 10,4 meses (0,4 a 79,9) nos pacientes em fase blástica¹⁶. Do mesmo modo como observado nos pacientes em fase crônica, haviam pacientes com mutação em BCR-ABL entre os pacientes na fase acelerada e fase blástica, no entanto, os valores não foram apresentados separadamente. As características dos participantes das duas coortes estão descritas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Características dos participantes e da doença

idade mediana e intervalo (anos) N=288			duração da doença (anos)			duração do tratamento com imatinibe mediana e intervalo				
FC n=288	FA n=49	FB n=36	FC	FA	FB	FC (anos)			FA	FB
						resistente	intolerante	total	(meses)	(meses)
53,0	49	36,5	3,6	3,9	2,3			2,2	35,6	
18 a	18 a	19 a	01 a	1,1 a	0,4	2,6	1,5	<0,1	0,6 a	13,4
91	73	75	15,1	22,1	9,3	0,4 a 8,8	<0,1 a 8,3	a 8,8	108,3	0,9 a 48,6

Legenda: FA – fase acelerada. FB – fase blástica. FC – fase crônica

[Estudo BYOND \(ensaio clínico fase 4 - NCT02228382\)](#)

Este estudo iniciou em 2014 e finalizou em 2020. O propósito deste estudo foi o de fornecer informação adicional sobre o tratamento com bosutinibe (500 mg/dia) em pacientes com LMC Ph+ resistente ou intolerante a outros inibidores de tirosina quinase (ITQ) ou que

não seria apropriado o uso de outros ITQ. Também teve como objetivo cumprir um compromisso pós-autorização com a Agência Europeia de Medicamentos em relação à eficácia e segurança do bosutinibe nesta população de pacientes.

Os seguintes desfechos foram avaliados:

Primário:

- Porcentagem de pacientes com LMC fase crônica com resposta citogenética principal em 1 ano;
- Resposta hematológica global em 1 ano em pacientes com LMC fase acelerada ou blástica.

Secundário:

- Taxa cumulativa de resposta citogenética principal até 4 anos;
- Taxa cumulativa de resposta molecular principal até 4 anos;
- Sobrevida global até 3 anos;
- Segurança;
- Qualidade de vida avaliada com o questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* (FACT-Leu) no tempo basal, a cada 3 meses no primeiro ano e a cada 6 meses no 2º, 3º e 4º ano.

Um total de 163 pacientes foram incluídos, dos quais apenas quatro estavam na fase acelerada. Não houve a participação de nenhum paciente em fase blástica. Todos os demais (n=159) estavam na fase crônica. Este estudo permitiu a inclusão de pacientes em 3ª ou 4ª linhas de tratamento. As análises foram conduzidas separadamente. Para este relatório foram considerados somente os resultados do tratamento em 2ª linha referentes a 46 pacientes com LMC Ph+ na fase crônica. As características destes participantes estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Características dos participantes

Característica	Resultados
Idade, mediana (intervalo) anos	54,0 (19,0 a 88,0)
Duração do tratamento prévio, mediana (intervalo), anos	2,2 (0,2 a 11,4)
ITQ utilizado previamente, n (%)	imatinibe 35 (76,1)
	dasatinibe 5 (10,9)
	nilotinibe 6 (13,0)
Resistente ao ITQ prévio, n (%)	17 (37,0)
Intolerante ao ITQ prévio, n (%)	29 (63,0)

6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados da comparação indireta (bosutinibe comparado com dasatinibe ou com nilotinibe) foram apresentados com medidas de efeito absoluto e relativo (*hazard ratio* – HR). Os resultados dos ensaios clínicos sem comparador estão apresentados com estimativas em porcentagem, visto que não foram estudos de comparação.

Sobrevida global

No estudo de comparação indireta entre bosutinibe e dasatinibe observou-se redução do risco de morte de 18% (HR 0,82; IC 95% 0,54 a 1,26; $p=0,37$) em favor de bosutinibe nos pacientes em fase crônica, sem significância estatística¹⁴.

A comparação entre bosutinibe e nilotinibe demonstrou redução do risco de morte de 28% (HR 0,72; IC95% 0,46 a 1,13, $p=0,16$) em favor de bosutinibe nos pacientes em fase crônica, mas esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa¹⁴.

No ensaio clínico de braço único com pacientes em fase crônica (estudo 200) e que receberam bosutinibe, após acompanhamento com mediana de duração de 24,2 meses, a probabilidade de permanecer vivo em 1 ano foi de 97% e em 2 anos, de 92% (**Figura 2**)¹⁵. Nos pacientes que estavam na fase acelerada, a probabilidade de estar vivo em 1 ano foi de 81% (IC95% 67 a 90) e 66% (IC95% 49 a 78) em 4 anos. A mediana de duração da sobrevida global não foi atingida. Entre os pacientes em fase blástica, a probabilidade de estar vivo em 1 ano foi estimada em 44% (IC95% 28 a 60) e 28% (IC95% 8 a 53) em 4 anos. A mediana da sobrevida global foi de 11,2 meses (IC95% 9,4 a não atingida).¹⁶

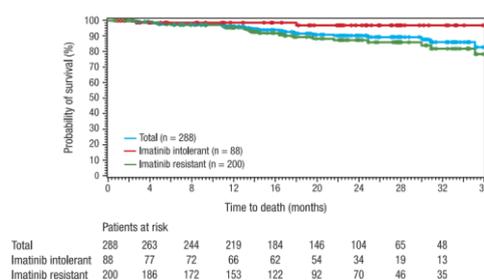


Figura 2. Sobrevida global em 2 anos; pacientes em fase crônica.

Fonte: Cortes JE et al. 2011

No estudo BYOND, após uma mediana de 30,5 meses (0,7 a 44,6) de acompanhamento, entre os 46 pacientes incluídos para o tratamento com bosutinibe em segunda linha, a probabilidade de estar vivo após 1 e 2 anos foi de 100% (IC95% 100 a 100) e 97,7% (IC95% 84,9 a 99,7), respectivamente.¹⁷

Sobrevida livre de progressão

27

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

No estudo de comparação indireta entre bosutinibe e dasatinibe se observou redução do risco de progressão da doença em 37% (HR 0,63; IC95% 0,44 a 0,90; $p < 0,05$), favorecendo o uso de bosutinibe em pacientes na fase crônica¹⁴.

A comparação entre bosutinibe e nilotinibe demonstrou redução do risco de progressão da doença em 46% (HR 0,54; IC95% 0,38 a 0,76; $p < 0,01$), favorecendo o uso de bosutinibe em pacientes na fase crônica¹⁴.

No ensaio clínico de braço único com pacientes na fase crônica (estudo 200) e que receberam bosutinibe, a probabilidade de permanecer livre de progressão em 1 ano foi estimada em 91%, e em 2 anos, 79% (Figura 3)¹⁵.

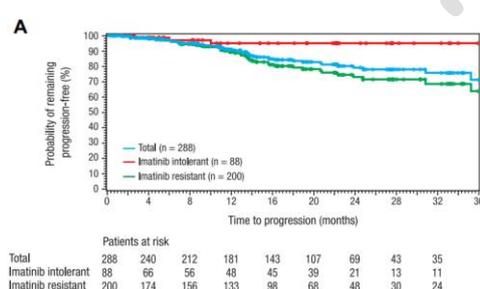


Figura 3. Sobrevida livre de progressão em 2 anos.
Fonte: Cortes JE et al. 2011

Todos os resultados das comparações com dasatinibe e nilotinibe estão sumarizados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Resultados da comparação indireta entre bosutinibe e dasatinibe ou nilotinibe.

Desfecho	Bosutinibe vs. dasatinibe HR (IC95%)	Bosutinibe vs. nilotinibe HR (IC95%)
sobrevida global	0,82 (0,54 a 1,26); $p=0,37$	0,72 (0,46 a 1,13); $p=0,16$
sobrevida livre de progressão	0,63 (0,44 a 0,90); $p < 0,05$	0,54 (0,38 a 0,76); $p < 0,01$

Resposta citogenética maior

No estudo de comparação indireta, a razão de chance calculada não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre bosutinibe e dasatinibe (OR 0,78; IC95% 0,53 a 1,16) ou nilotinibe (OR 0,98; IC95% 0,71 a 1,35) nos pacientes que estavam na fase crônica¹⁴.

No ensaio clínico sem comparador com pacientes na fase crônica (estudo 200) observou-se resposta citogenética principal em 24 semanas em 90 pacientes (31%). Durante todo o estudo 53% dos pacientes avaliáveis alcançaram resposta citogenética principal e 41% alcançaram resposta citogenética completa.¹⁵

Em 4 anos de acompanhamento, entre 46 pacientes na fase acelerada, observou-se resposta citogenética completa em 16 (35%) e resposta citogenética principal em 22 (48%). Trinta pacientes na fase blástica foram avaliados para este desfecho e 15 (50%) alcançaram resposta citogenética principal e 11(37%) alcançaram resposta citogenética completa.¹⁶

No estudo BYOND as taxas de resposta citogenética principal e completa, cumulativa, em 1 ano, foram 88,4% (IC95% 74,9 a 96,1) e 83,7% (IC95% 69,3 a 93,2).¹⁷

Resposta molecular

Entre os pacientes que estavam na fase crônica, que alcançaram resposta citogenética completa e eram avaliáveis para resposta molecular, esta foi considerada completa em 41 pacientes (53%) e maior em 50 pacientes (64%)¹⁵.

No estudo BYOND o resultado para este desfecho em 2 anos foi de 82,6% (IC95% 68,6 a 92,2) para resposta molecular maior cumulativa e 67,4% (IC95% 52,0 a 80,5) para resposta molecular cumulativa.¹⁷

Resposta hematológica completa

Dentre 141 pacientes em fase crônica, avaliáveis e sem resposta hematológica completa no início do estudo, 110 (78%) alcançaram a resposta durante o estudo.¹⁵

Em 4 anos de acompanhamento, nos pacientes em fase acelerada, a resposta foi observada em 17 pacientes (40%). Entre os 34 pacientes avaliáveis com doença na fase blástica, a resposta foi observada em 9 pacientes (27%).¹⁶

Qualidade de vida

No estudo 200 a qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada como desfecho exploratório utilizando os instrumentos *Euro-Qol 5-Dimensions Questionnaire* (EQ-5D) e o *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* (FACT-Leu). O questionário EQ-5D contém 5 itens para avaliar o estado de saúde geral do paciente através de cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto, ansiedade/depressão, e tem

29

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

uma escala analógica visual para pontuar a saúde geral. O FACT-Leu contém 44 itens de avaliação auto reportada, medidas gerais (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General* [FACT-G]) e qualidade de vida específica em relação à leucemia¹⁸.

Nos pacientes em fase crônica, no tempo basal do estudo, 87% das avaliações EQ-5D e FACT-Leu foram coletadas. Ao término do tratamento, foram coletadas 68% das avaliações EQ-5D e 66% das avaliações FACT-Leu¹⁸.

As pontuações do EQ-5D permaneceram relativamente estáveis através das 384 semanas do tratamento com bosutinibe. Foram observadas algumas melhorias entre o tempo basal e as semanas 36, 96, 192 e 360, no entanto a diferença mínima importante não foi determinada (Figura 4).

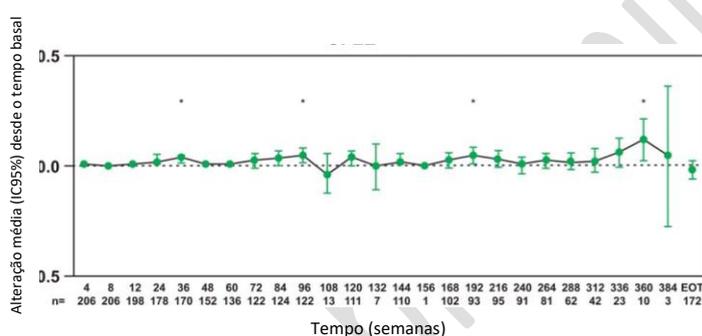


Figura 4. Alteração nas pontuações do EQ-5D entre o tempo basal e o término do tratamento

* $p \leq 0,05$

Fonte: Kantarjian HM et al. (2018)

As diferenças mínimas importantes (MID) na escala FACT-Leu foi observada nas semanas 168, 216 e 264 para bem estar emocional; nas semanas 168 e 216 para FACT-G total e FACT-Leu total e na semana 168 para FACT-TOI (índice de desfecho do estudo. Houve um declínio no bem-estar funcional ao completar o tratamento, mas não atingiu a MID¹⁸.

As análises dos pacientes com LMC na fase acelerada ou blástica foram conduzidas separadamente dos pacientes da fase crônica. No estudo haviam 76 pacientes na fase acelerada e 64 na fase blástica. Antes do início do tratamento com bosutinibe os pacientes tinham pouco comprometimento nas escalas. As pontuações médias iniciais foram menores (piores) na coorte de fase blástica em comparação com a coorte de fase acelerada para todas as escalas, exceto Bem-estar Social/Familiar¹⁹.

As taxas de participação nas avaliações basal com o questionário FACT-Leu foi de 76,3% e 85,9% e de 77,6% e 87,5% com o questionário EQ-5D nas coortes de fase acelerada e blástica, respectivamente¹⁹.

Foram observadas mudanças estatisticamente significativas a partir da semana 4 em ambos os grupos. Na semana 12, a coorte com pacientes na fase acelerada apresentaram melhoras na subescala Leu e na FACT-TOI em relação aos valores basal, excedendo o MID estimado, com pequeno tamanho de efeito (0,32 e 0,23 para cada escala)¹⁹.

No estudo BYOND foi aplicado o instrumento FACT-Leu em três coortes: 2ª (n=46), 3ª (n=56) e 4ª linha (n=44). No tempo basal do estudo a pontuação foi similar entre os pacientes que estavam em segunda ou terceira linha de tratamento e foram um pouco menor entre os pacientes que estavam em quarta linha. Ao longo de 12 meses as pontuações foram mantidas em todas as três coortes, sem alteração na média de nenhum domínio avaliado desde o tempo basal e que alcançasse a MID, exceto os intervalos de confiança do domínio específico da leucemia e do total FACT-G e FACT-Leu, que ultrapassaram o MID na coorte em segunda linha, que contempla a população de interesse neste relatório. Para os domínios individuais, bosutinibe parece não piorar a qualidade de vida relacionada à saúde (Figura 5).¹⁷

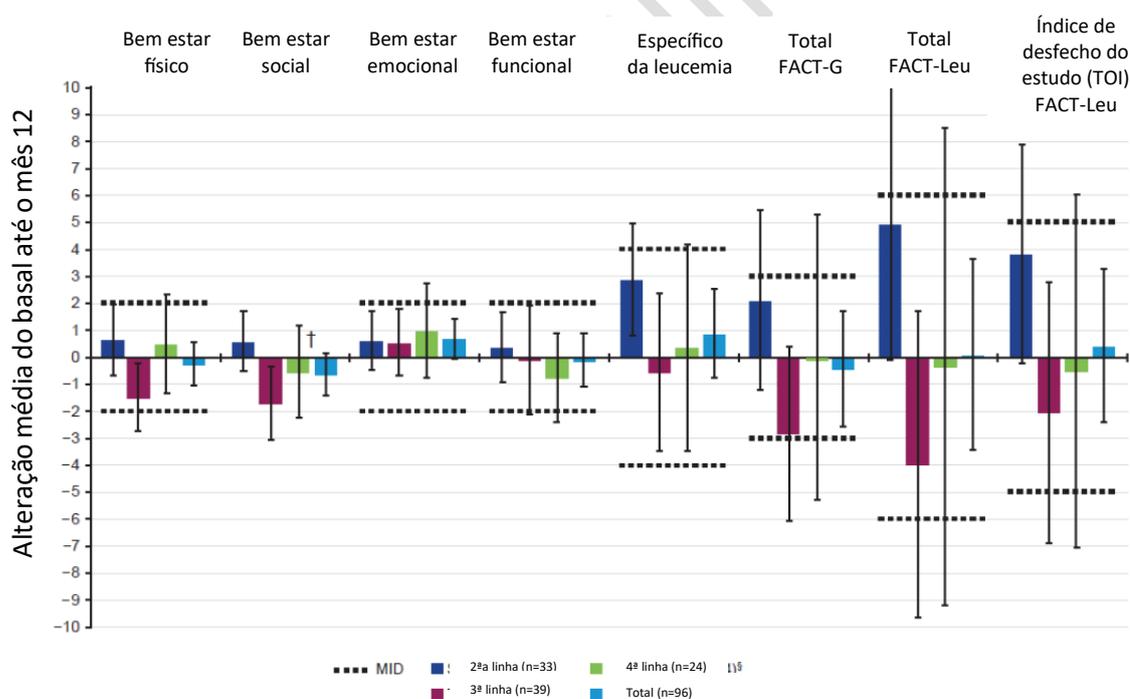


Figura 5. Média das alterações nos valores basal até o mês 12 avaliado com FACT-Leu

Fonte: Hochhaus A et al. (2020)

6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia

No único estudo selecionado pelo demandante para apresentar as evidências clínicas, os eventos adversos não foram reportados como parte da comparação indireta ajustada por correspondência entre bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe.

No estudo 200 e BYOND acrescentado pela Secretaria Executiva, foram reportados os eventos adversos conforme descrito a seguir.

Eventos adversos em pacientes na fase crônica

Os eventos adversos não hematológico emergentes ao tratamento (todos os graus) mais frequentes foram diarreia (n=243; 84%), náusea (n=128; 44%), *rash* (n=126; 44%), e vômito (n=101; 35%).¹⁵ O perfil de eventos adversos e a frequência se mantiveram semelhantes, independentemente da fase da doença e ao longo do tempo do estudo, nas análises de 5 anos²⁰.

Os eventos adversos hematológicos (todos os graus) reportados foram: anemia (n=258; 90%), trombocitopenia (n=191; 66%) e neutropenia (n=116; 40%), nos pacientes em fase crônica.¹⁵ Nos pacientes em fase acelerada e blástica as frequências destes eventos foram, respectivamente:

- Trombocitopenia: 53% e 38%
- Anemia: 46% e 30%
- Neutropenia: 19% e 27%

Poucos pacientes em fase crônica foram acometidos por eventos adversos grau 3 ou 4. Os mais frequentes foram: diarreia (n=26; 9%), *rash* (n=26;9%), trombocitopenia (n=68; 24%), neutropenia (n=53; 18%), e anemia (n=36; 13%).¹⁵

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos ocorreu em 21% dos pacientes em fase crônica, com uma mediana de tempo de 5,3 meses (0,2 a 19,7 meses) para descontinuação. Os eventos adversos que mais frequentemente levaram à descontinuação do tratamento foram trombocitopenia (4%), diarreia (2%) e elevação das transaminases hepáticas (2%).¹⁵

No estudo de fase 4 BYOND foram incluídos pacientes com LMC em fase crônica utilizando bosutinibe em segunda linha (n=46), terceira linha (n=61) e quarta linha (n=49), totalizando 163 participantes. Os resultados dos eventos adversos emergentes ao tratamento foram analisados em conjunto, sem separar por linha de tratamento¹⁷.

Eventos adversos não hematológicos, de todos os graus, mais frequentes foram: diarreia (n=143; 87,7%), náusea (n=65; 39,9%), vômito (n=53; 32,5%). Os eventos adversos hematológicos (todos os graus) mais frequentes foram: anemia (n=25; 15,3%) e trombocitopenia (n=18; 11,0%).¹⁷

Eventos adversos graus 3 ou 4 ocorreram em 120 pacientes (73,6%) e os mais frequentes foram: diarreia (n=26; 16,0%), elevação da ALT (n=23; 14,1%), e trombocitopenia (n=13; 8,0%).¹⁷

Neste estudo, 42 (25,8%) dos pacientes descontinuaram permanentemente o tratamento devido a eventos adversos, principalmente devido ao aumento das transaminases hepáticas (4,9%).¹⁷

Doze mortes ocorreram, mas nenhuma foi relacionada ao tratamento.

6.7 Avaliação do risco de viés

O demandante avaliou o risco de viés dos três estudos primários incluídos na comparação indireta, sendo que para dois deles o risco de viés foi considerado alto, principalmente por fatores confundidores que não foram controlados e viés de seleção. Adicionalmente, o demandante avaliou o risco de viés da revisão sistemática empregada no estudo, a qual foi considerada criticamente baixa por conta da falta de clareza na definição da pergunta de pesquisa, ausência da estratégia de busca detalhada, relato incompleto do processo de seleção e extração de dados, ausência da lista de estudos excluídos com justificativa, e ausência da avaliação de risco de viés.

Ensaio clínico sem grupo comparador ainda não possuem uma ferramenta específica validada para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés recomendada pela colaboração *Cochrane* ou pelas Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde. Por isso, partiu-se da premissa de que os estudos 200 e BYOND apresentam alto risco de viés.

6.8 Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade geral da revisão sistemática com comparação indireta ajustada por correspondência foi realizada pelo demandante. Ele a considerou com muito baixa certeza nos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão e resposta citogenética maior. Os motivos para este julgamento foram: risco de viés (muito grave), evidência indireta (grave) e imprecisão (grave).

Na análise crítica feita pela Secretaria Executiva o uso do GRADE foi considerado inapropriado, uma vez que o instrumento foi desenvolvido para aplicação em ensaios clínicos randomizados ou não randomizados. No caso do estudo com MAIC, a origem dos dados foi de ensaios clínicos de braço único, sem comparador. No entanto, na ausência de um instrumento específico para este tipo de estudo, e considerando os critérios “risco de viés” e “evidência indireta”, é possível presumir que há pouca confiança na estimativa de efeito apresentada.

Assim como no caso da avaliação do risco de viés, não há uma ferramenta específica validada para avaliação da certeza da evidência recomendada pela colaboração *Cochrane* ou pelas Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para ensaios clínicos sem comparador (braço único).

6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os eventos adversos não hematológicos (qualquer grau) mais frequentes foram diarreia, náusea e vômito, todos passíveis de prevenção e manejo com medicamentos. Os eventos adversos hematológicos (qualquer grau) mais frequentes foram anemia e trombocitopenia, e ocorreram em poucos pacientes (15% e 11%, respectivamente). Ambos também são passíveis de controle, a depender da gravidade.

Com base no estudo de comparação indireta ajustada por correspondência, a magnitude de efeito para a sobrevida global pode não justificar o risco dos eventos adversos, visto que há incerteza sobre o real benefício clínico com bosutinibe, tanto em relação ao dasatinibe, quanto ao nilotinibe. Para a decisão clínica seria necessário analisar o perfil de eventos adversos de dasatinibe e nilotinibe.

Considerando o mesmo estudo que avaliou a sobrevida global, bosutinibe parece melhorar a sobrevida livre de progressão ao reduzir o risco de progressão da doença nos pacientes quando comparado de forma indireta com dasatinibe ou nilotinibe.

6.10 Limitações das evidências clínicas

A principal limitação da revisão sistemática com comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) é o próprio método, uma vez que a MAIC não foi ancorada, deixando-a sujeita a vieses que podem ter influenciado os resultados observados e apresentados neste relatório, sendo uma evidência fraca para sugerir que bosutinibe é uma alternativa ao dasatinibe ou nilotinibe no tratamento de pacientes com LMC Ph+ fase crônica, acelerada ou

blástica, resistente ou intolerante a terapia prévia com ITQ. As diferenças observadas nos desfechos precisam ser interpretadas com cautela.

O estudo 200 fase I/II foi conduzido sem grupo comparador, de modo que a magnitude do efeito observado com bosutinibe em relação a outros medicamentos permaneça incerta. Não há ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de bosutinibe *versus* qualquer inibidor de tirosina quinase.

O estudo BYOND foi conduzido pela empresa Pfizer para fornecer dados adicionais de eficácia e segurança, solicitados pela Agência Europeia de Medicamentos. O acompanhamento feito por um curto período de tempo (um ano após a inclusão do último paciente) nos deixa com incertezas sobre os resultados no longo prazo.

Todos os estudos incluíram poucos pacientes com LMC em fase acelerada ou blástica.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU) com modelo de sobrevivida particionada, com horizonte temporal de 20 anos para avaliar bosutinibe em comparação a nilotinibe e dasatinibe no tratamento em 2ª linha de pacientes com leucemia mieloide crônica no SUS.

Foram utilizados os dados do estudo de Cortes et al. (2019), que aplicou o método de comparação indireta com pareamento ajustado (MAIC), já apresentado na seção das evidências clínicas. A Secretaria-Executiva analisou o modelo com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde⁷.

No Quadro 4 estão descritas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários da Secretaria Executiva da Conitec
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
População do estudo	Pacientes adultos com LMC Ph+ com resistência ou intolerância a	Adequado

⁷ Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

	pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe	
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Alternativas comparadas	Dasatinibe (100 mg/dia) Nilotinibe (800 mg/dia)	Adequado
Horizonte temporal	20 anos	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e efeitos das intervenções.	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida ganho Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida livre de progressão Sobrevida global	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os dados foram derivados de um estudo que aplicou o instrumento EQ-5D-3L para avaliar a qualidade de vida dos participantes com LMC.	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Macrocusteio: custos médicos diretos (medicamentos, acompanhamento pré e pós progressão, morte)	Adequado
taxa da conversão cambial (se compra internacional)	Não se aplica	---
Método de modelagem	Sobrevida particionada	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística, probabilística	Adequado

7.1.1 Estrutura do modelo e parâmetros clínicos

A partir de uma coorte hipotética o demandante estabeleceu três estados de saúde no qual os pacientes poderiam transitar (livre de progressão, progressão da doença e morte - Figura 6). As transições foram estimadas a partir das curvas de sobrevida global e livre de progressão obtidas da revisão sistemática utilizada para extrair os dados de evidência clínica¹⁴.



Figura 6. Estados de saúde no modelo

Fonte: Dossiê do demandante, pag 59

A curva de tempo em tratamento em segunda linha foi obtida a partir de uma coorte retrospectiva com 491 pacientes que estimou uma mediana de 5,5 anos²¹. Como no estudo não foi apresentado o resultado por medicamento, o demandante adotou a mesma curva de tempo até descontinuação para os três medicamentos utilizados no modelo.

Foi realizado ajuste paramétrico para gerar estimativas das curvas além dos 100 primeiros meses de acompanhamento, disponíveis no estudo. Para identificar o melhor ajuste paramétrico, foram testadas as distribuições Weibull, log-logística, exponencial, Gompertz, gama generaliza e log-normal. A escolha da melhor função levou em conta critérios estatísticos (critério de informação Akaike [AIC]). A curva log-normal teve o melhor ajuste e foi utilizada nas análises.

Os valores de utilidades associados aos estados livres de progressão e em progressão foram obtidos de um estudo que apresentou dados de utilidade para diferentes estados de saúde em LMC, com valores derivados do EuroQoL (EQ-5D-3L)²². Neste estudo foi assumido que os pacientes com sobrevivida livre de progressão tem o mesmo valor de utilidade que os pacientes com LMC Ph+ na fase crônica (0,840). Para doença pós progressão o valor de utilidade foi de 0,494. Os desfechos clínicos foram mensurados em anos de vida ganho ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida ganho (AVG).

Para as estimativas dos eventos adversos, foram considerados no modelo os eventos adversos (EA) graus 3 ou maior e com frequência superior a 3% em pelo menos um dos tratamentos, os quais foram considerados de maior relevância clínica pelos especialistas consultados pelo demandante.

7.1.2 Custos

Foram inseridos no modelo os custos diretos, relacionados ao tratamento. Os seguintes parâmetros foram utilizados: custos de aquisição dos medicamentos,

acompanhamento clínico e manejo dos eventos adversos (graus 3 e 4), além dos custos relacionados aos eventos em saúde (progressão e morte). Foram elencados derrame pleural e trombocitopenia, com custos calculados em R\$ 107,71 e R\$ 666,49, respectivamente.

Para o custo de tratamento da LMC Ph+ em segunda linha com o bosutinibe a posologia adotada foi a mesma recomendada em bula. O preço proposto pela empresa para a incorporação no SUS é de R\$ 84,15 por comprimido, o que 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 5). Sobre o preço do bosutinibe incide impostos de ICMS e PIS/Cofins com alíquota de 30%.

Para o cálculo do custo do tratamento da LMC com os comparadores, o demandante utilizou o menor preço registrado pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) no Banco de Preços em Saúde (BPS) no período 1º de abril de 2021 a 04 de abril de 2024 (Quadro 5). Dasatinibe e nilotinibe constam no anexo do decreto nº 8.271 de 26 de junho de 2014 que dispõe sobre o crédito presumido da contribuição para o PIS/PASEP e da contribuição para o COFINS.

Quadro 5. Preço unitário de bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe aplicados na avaliação econômica

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço unitário	Custo do tratamento por ciclo mensal
Bosutinibe	comprimido 500 mg	1 comprimido/dia	R\$ 84,15	R\$ 2.559,84
Dasatinibe	comprimido 100 mg	1 comprimido/dia	R\$ 69,24	R\$ 2.106,28
Nilotinibe	comprimido 200 mg	2 comprimidos 2x/dia	R\$ 22,37	R\$ 2.721,98

Para o custo do acompanhamento, manejo dos eventos adversos e no estado pós progressão foram utilizados os valores informados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para as consultas médicas, exames de imagem, exames laboratoriais, transfusão, entre outros procedimentos. Para os custos de fim de vida utilizou-se o valor do procedimento “tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas” cadastrado no SIGTAP.

Os custos da fase pós-progressão foram estimados com base na situação em que todos os pacientes que não responderam ao tratamento inicial seriam acompanhados por meio de suporte (exames e visitas médicas especializadas).

7.1.3 Análises de sensibilidade

O demandante conduziu análise de sensibilidade determinística para identificar os fatores que poderiam mais influenciar os resultados do modelo. Os valores foram variados aplicando-se uma variação de $\pm 20\%$ em relação ao valor usado no caso base. Para a análise de sensibilidade probabilística o demandante utilizou o método de Monte Carlo executado em 1000 simulações.

7.1.4 Resultados da avaliação econômica

A análise realizada pelo demandante mostrou que na comparação com dasatinibe, o tratamento com bosutinibe apresenta custo incremental de R\$ 9.518,50 e uma efetividade incremental de 0,52 anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Com esses dados, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 18.186,86/QALY (Tabela 5 **Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 5. Resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante (bosutinibe vs. dasatinibe)

	Bosutinibe	Dasatinibe	Incremental
AVG	9,29	8,99	0,30
QALY	7,30	6,78	0,52
Custo total	R\$ 179.264,24	R\$ 169.745,74	R\$ 9.518,50
		RCEI por QALY	R\$ 18.186,86

AVG: anos de vida ganho. QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. RCEI: razão de custo efetividade incremental.

Na comparação com nilotinibe, o tratamento com bosutinibe gerou uma economia de R\$ 17.763,55 decorrente dos menores custos com a progressão da doença. A efetividade incremental foi de 1,01 QALY e a RCEI – R\$ 17.614,57, mostrando ser uma tecnologia dominante (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante (bosutinibe vs nilotinibe)

	Bosutinibe	Nilotinibe	Incremental
AVG	9,33	8,60	0,73
QALY	7,35	6,35	1,01
Custo total	R\$ 178.097,50	R\$ 195.861,06	- R\$ 17.763,55
		RCEI por QALY	- R\$ 17.614,57

AVG: anos de vida ganho. QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. RCEI: razão de custo-efetividade incremental

7.1.5 Resultados das análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística, os principais parâmetros que influenciaram os resultados da avaliação econômica comparando bosutinibe com dasatinibe ou com nilotinibe foram os custos pós progressão e utilidade da sobrevida livre de progressão (Figura 7 e 8).

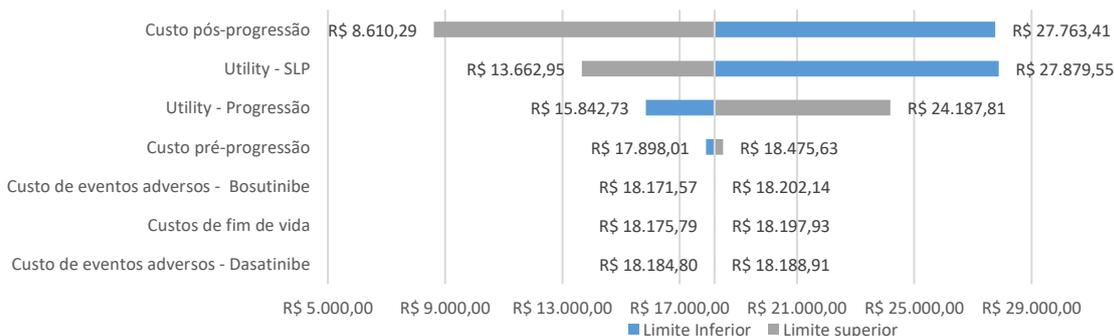


Figura 7. Análise de sensibilidade determinística, desfecho QALY, bosutinibe vs. dasatinibe

Fonte: dossiê do demandante, página 80.



Figura 8. Análise de sensibilidade determinística, desfecho QALY, bosutinibe vs. nilotinibe

Fonte: dossiê do demandante, página 80

Na análise de sensibilidade probabilística, na comparação entre bosutinibe e dasatinibe, em 93,0% das iterações, o resultado se encontra no quadrante de maior custo e maior efetividade incremental (Figura 9).

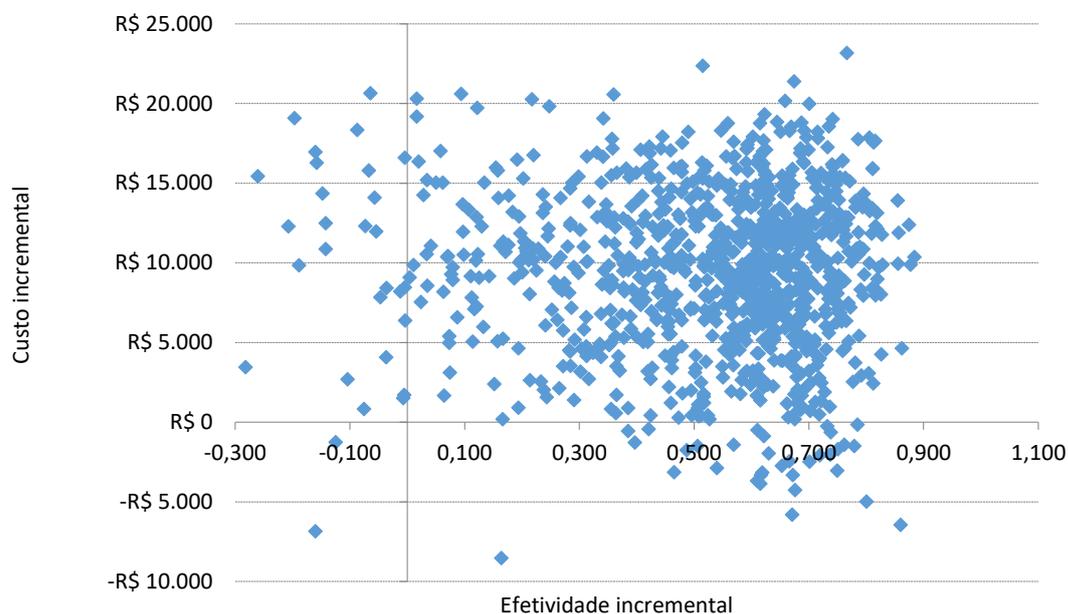


Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística (gráfico de dispersão), bosutinibe vs. dasatinibe.

Fonte: dossiê do demandante, página 81.

Na comparação entre bosutinibe e nilotinibe, em 98,1% das iterações, o resultado se encontra no quadrante de maior efetividade e menor custo (Figura 10).

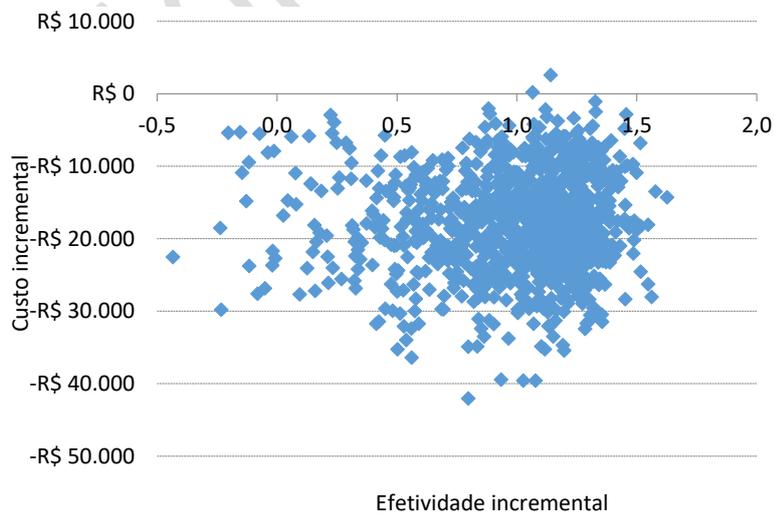


Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística (gráfico de dispersão), bosutinibe vs. nilotinibe.

Fonte: dossiê do demandante, página 81.

7.1.6 Limitações da avaliação econômica

O estudo onde foram obtidas as curvas de sobrevida global e livre de progressão para a avaliação econômica é o único disponível na literatura com resultados de comparação. No entanto, por se tratar de uma comparação indireta ajustada, ele não tem a mesma confiabilidade que haveria em uma revisão sistemática com metanálise ou ensaio clínico randomizado, e isso deve ser considerado no processo de decisão.

Embora os eventos adversos observados nos estudos tenham pouco impacto no modelo da avaliação econômica devido a seus baixos custos, cabe a observação de que o demandante inseriu no modelo apenas dois tipos de eventos adversos (derrame pleural e trombocitopenia). Na análise dos estudos utilizados pelo demandante, a Secretaria Executiva concorda que trombocitopenia é o evento adverso mais frequente com os três medicamentos e discorda que o derrame pleural também o seja. Nas tabelas de eventos adversos dos três estudos utilizados pelo demandante, este evento ocorreu em apenas um paciente que recebeu nilotinibe e em dois pacientes que receberam dasatinibe. Neutropenia poderia ter sido considerado como um evento adverso nos cálculos da avaliação econômica, visto que ocorreu em 33% (55/166) dos pacientes que receberam dasatinibe, 31% (98/316) dos que receberam nilotinibe e 17% (49/288) dos que receberam bosutinibe.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante calculou as estimativas de impacto orçamentário, simulando a incorporação de bosutinibe no tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, atendidos no SUS. No Quadro 6 estão descritas as principais características da análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante.

Quadro 6. Características do estudo de análise do impacto orçamentário.

Parâmetro	Especificação
Perspectiva	SUS
Custos incluídos	custos médicos diretos (medicamentos, acompanhamento pré e pós progressão, morte)
Horizonte temporal	cinco anos
Comparadores	dasatinibe e nilotinibe
População	pacientes com leucemia mieloide crônica Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

42

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Market-share

10% (primeiro ano) com crescimento anual de 5% chegando a 30% no quinto ano.

7.2.1 População

A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico. Para estimar a população adulta brasileira, o demandante utilizou os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) com a projeção do crescimento populacional no período de 2025 a 2029. Para a estimativa de novos casos de leucemia no Brasil, utilizou a incidência calculada pelo INCA, e para os demais parâmetros epidemiológicos, como proporção de LMC Ph+ que recebem tratamento em segunda linha, foram utilizados dados disponibilizados na literatura, conforme descrito na Tabela 7.

Como o demandante iniciou o cálculo da população elegível considerando a população total brasileira (adultos e crianças), a Secretaria Executiva corrigiu estes valores, com dados de adultos com idade ≥ 18 anos, conforme recomendação em bula.

Tabela 7. Cálculo da população elegível ao uso de bosutinibe

	homens	mulheres	total	
população adulta com idade > 18 anos em 2022	75.183.811	82.203.865	157.387.676	IBGE 2022.
estimativa de novos casos de leucemia (todos os tipos)/100.000 habitantes por ano	5,9	4,8	---	INCA 2023.
novos casos de leucemias	4.471	3.966	8.437	INCA 2023.
quantidade de casos de LMC		---	14,67%	Siegel RL et al. (2023) Utuaama O et al. (2019) Zhao J et al. (2020)
quantidade de pacientes em 2ª linha		---	38,8%	Bosi GR et al. (2019)

Com base nas informações da tabela 7 o demandante estimou o número de pacientes com LMC Ph+ elegíveis para o tratamento em segunda linha no período de 2025 a 2029 (Tabela 8).

Tabela 8. Quantidade de pacientes com LMC Ph+ em segunda linha de tratamento

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
Total de novos casos	480	484	488	492	495

As participações de mercado (*market share*) estimadas para o período de 2025 a 2029 foram baseadas nas compras registradas no Banco de Preços em Saúde (BPS) via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) no período de abril de 2014 a março de 2024, o que permitiu calcular a participação do dasatinibe e nilotinibe no sistema público. Com base na posologia recomendada em bula e o total adquirido em miligramas, o demandante calculou as participações destes medicamentos no mercado público. A proposta de *market share* do demandante é de que no primeiro ano 10% dos pacientes façam uso do bosutinibe e que ocorra um crescimento anual de 5%, alcançando 30% no quinto ano (Tabela 9).

Tabela 9. Participação de mercado dos medicamentos utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica em segunda linha.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Dasatinibe	51%	48%	46%	43%	40%
Nilotinibe	39%	37%	34%	32%	30%
Bosutinibe	10%	15%	20%	25%	30%
total	100%	100%	100%	100%	100%

7.2.2 Custos

Os custos calculados na avaliação econômica (tratamento, sobrevida livre de progressão, eventos adversos e morte) foram aplicados nesta análise para estimar o impacto orçamentário em cinco anos. Os valores são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Custos do tratamento anual por paciente com LMC Ph+ tratados com bosutinibe, dasatinibe ou nilotinibe

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Bosutinibe	R\$ 28.304,59	R\$ 23.881,57	R\$ 20.779,78	R\$ 18.363,42	R\$ 16.415,28
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

7.2.3 Análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística aplicou-se variação no intervalo de confiança de 95% ou variação de $\pm 20\%$ nos parâmetros epidemiológicos.

Para a análise de sensibilidade probabilística o demandante utilizou o método de Monte Carlo executado em 1000 simulações.

7.2.4 Resultados da análise de impacto orçamentário

Com base na estimativa da população elegível calculada pelo demandante e corrigida pela Secretaria Executiva, participação de mercado e custos de tratamento informados pelo demandante, o valor incremental da incorporação de bosutinibe para o tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica em segunda linha, na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos, está descrito na Tabela 11 (cenário base). O impacto orçamentário com bosutinibe seria de R\$ 1.359.260,14 no primeiro ano da incorporação e chegaria a R\$ 50.738.601,73 no quinto ano.

No cenário base, a incorporação de bosutinibe implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 1,7 milhões em cinco anos.

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental (cenário base) com a incorporação de bosutinibe

Ano	População total elegível à 2ª linha	Impacto orçamentário com comparadores ¹ (Cenário base)	Market-share com bosutinibe	Impacto orçamentário com comparadores ¹ e bosutinibe	Impacto Orçamentário Incremental
1	480	R\$ 12.635.517,61	10%	R\$ 12.731.226,00	R\$ 95.708,38
2	484	R\$ 23.528.087,39	15%	R\$ 23.740.867,85	R\$ 212.780,46
3	488	R\$ 33.236.864,50	20%	R\$ 33.580.367,40	R\$ 343.502,90
4	492	R\$ 42.038.779,71	25%	R\$ 42.519.191,39	R\$ 480.411,68
5	495	R\$ 50.121.341,92	30%	R\$ 50.738.601,73	R\$ 617.259,81
Total em 5 anos		R\$ 161.560.591,13	---	R\$163.310.254,37	R\$ 1.749.663,24

¹Dasatinibe e nilotinibe.

A Secretaria Executiva simulou um cenário alternativo, com *market share* mais agressivo com bosutinibe, tendo por base a posologia do bosutinibe, que pode ser mais atrativa que a do nilotinibe, e o custo do tratamento anual ligeiramente inferior. Dasatinibe já tem no Brasil a versão do medicamento genérico, o que pode também possibilitar sua preferência em detrimento do nilotinibe e do bosutinibe. Assim, mantendo a preferência por dasatinibe, aplicou-se uma variação no *market share* do bosutinibe em relação ao nilotinibe, no qual variou de 25% a 45% com bosutinibe.

Como o custo anual do tratamento com bosutinibe é muito próximo ao valor do custo anual com nilotinibe, a redistribuição do *market share* entre nilotinibe e bosutinibe reduziu o valor do impacto orçamentário, uma vez que parte do valor do que seria gasto com nilotinibe foi revertido para o gasto com bosutinibe. Assim, no primeiro ano, o impacto orçamentário ficou em R\$ 22.823,32 e no quinto ano, R\$ 146.247,22, totalizando um impacto orçamentário incremental de R\$ 464.863,27 em cinco anos.

Como o impacto orçamentário foi calculado aplicando-se o desconto oferecido pelo demandante, para fins de verificação do impacto, caso o desconto não seja praticado, a Secretaria Executiva calculou em um cenário alternativo, com valor do PMVG 18% (Tabela 12).

Tabela 12. Impacto orçamentário incremental (cenário alternativo) com a incorporação de bosutinibe sem desconto

Ano	População total elegível à 2ª linha	Impacto orçamentário com comparadores ¹ (Cenário base)	Market-share com bosutinibe	Impacto orçamentário com comparadores ¹ e bosutinibe	Impacto Orçamentário Incremental
1	480	R\$ 12.635.517,61	10%	R\$ 17.653.548,67	R\$ 5.018.031,05
2	484	R\$ 23.528.087,39	15%	R\$ 35.065.447,94	R\$ 11.537.360,55
3	488	R\$ 33.236.864,50	20%	R\$ 52.624.322,79	R\$ 19.387.458,28
4	492	R\$ 42.038.779,71	25%	R\$ 70.439.905,67	R\$ 28.401.125,96
5	495	R\$ 50.121.341,92	30%	R\$ 88.562.648,58	R\$ 38.441.306,66
Total em 5 anos		R\$ 161.560.591,13	---	R\$264.345.873,63	R\$ 102.785.282,50

¹Dasatinibe e nilotinibe.

7.2.5 Resultados das análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro de maior impacto no resultado foi o custo do acompanhamento pós-progressão (Figura 11). A variação resultou em aumento dos custos entre R\$ 1.731.329,00 e R\$ 2.818.269,00. A quantidade de pacientes que necessitam do tratamento em segunda linha também afetou os resultados.

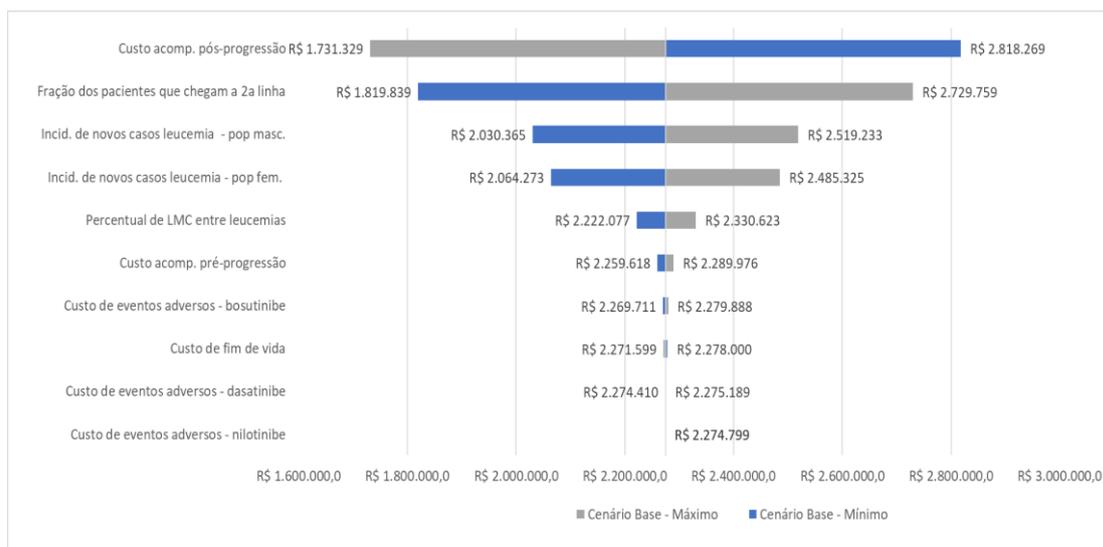


Figura 11. Análise de sensibilidade determinística

Fonte: dossiê do demandante, página 97.

Na análise de sensibilidade probabilística, a incorporação de bosutinibe resultou em redução de custos em cinco anos em 100% das iterações, com valor médio de R\$ 2.305.367,58 (Figura 12).

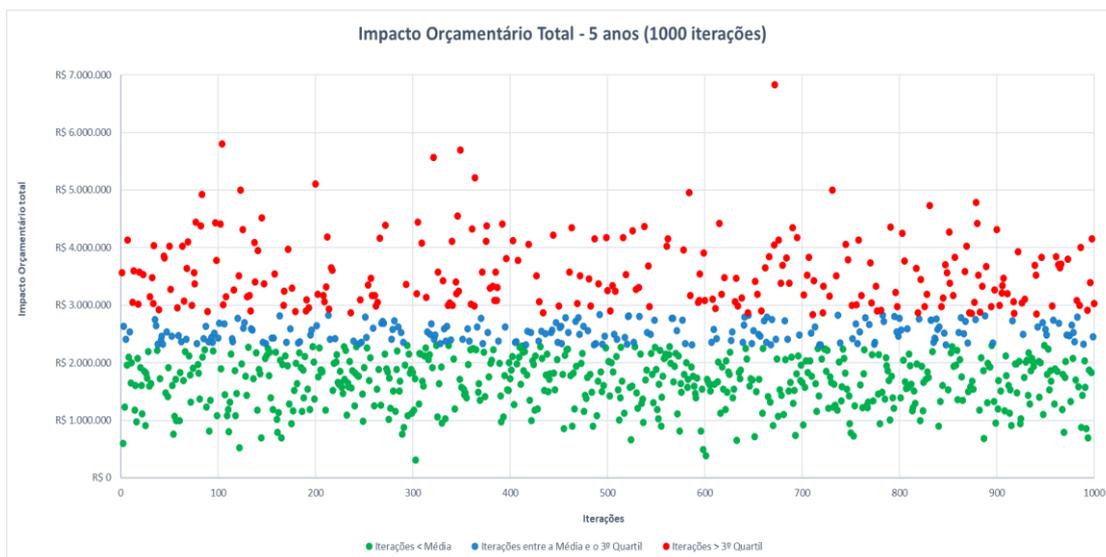


Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística

Fonte: dossiê do demandante, página 97

7.2.6 Limitações da análise de impacto orçamentário

Na literatura não há dados específicos da incidência e prevalência da LMC no Brasil, de modo que no cálculo da população elegível foi necessário inferir dados obtidos da literatura científica internacional para estimar a proporção de pacientes com LMC a partir dos dados do INCA sobre o total de pacientes com leucemias de todos os tipos, gerando incertezas quanto aos valores apresentados.

Além da incerteza sobre a população elegível há de se considerar que os valores apresentados refletem o desconto de 79% ofertado pelo demandante. Caso o mesmo não seja praticado, os valores do impacto orçamentário modificará.

O cenário alternativo sugerido pela Secretaria Executiva pode não representar a preferência na prática clínica, de modo que a economia gerada no modelo pode não ocorrer com a incorporação de bosutinibe.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas nos sítios eletrônicos das agências de avaliação de ATS para verificar as recomendações. As agências no Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*), Canadá (*CDA-AMC Canada’s Drug Agency L’Agence des médicaments du Canada – antiga CADTH*), Escócia (*Scottish Medicines Consortium - SMC*), Portugal (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED) e França (*Haute Autorité de*

Santé) incorporaram bosutinibe para a mesma indicação pleiteada pelo demandante (Quadro 7). A agência da Austrália (*The Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS*) não analisou este medicamento.

Quadro 7. Recomendação das agências de ATS internacionais

País, agência	Ano	Recomendação
Reino Unido, NICE	2013, revisado em 2016	Para uso em adultos, em todas as fases de LMC, quando o paciente recebeu um ou mais ITQ e imatinibe, nilotinibe e dasatinibe não são apropriados. A empresa fornecerá o medicamento com desconto. A eficácia foi baseada em um estudo de braço único (Study 200). Na avaliação econômica, hidroxiuréia, interferona e transplante de células tronco hematopoiética (TCTH) foram os comparadores. O modelo passou por vários ajustes até atender a todas as exigências do comitê de avaliação.
Canadá, CDA-AMC	2015, revisado em 2019	Para uso em todas as fases da LMC, em adultos com resistência ou intolerância ao tratamento com ITQ anterior. A eficácia foi baseada no estudo de braço único Study 200, uma comparação indireta ajustada por correspondência e estudos observacionais retrospectivos. A evidência comparativa foi considerada fraca, mas suficiente para concluir que há benefício clínico. Na avaliação econômica foi conduzido um estudo de custo-minimização comparando o custo do bosutinibe com dasatinibe ou nilotinibe, e uma análise de custo-utilidade comparando bosutinibe com hidroxiuréia, interferona ou TCTH.
Escócia, SMC	2015	Para uso em adultos, em todas as fases da LMC, quando o paciente recebeu um ou mais ITQ e imatinibe, nilotinibe e dasatinibe não são apropriados. A eficácia foi baseada no estudo de braço único Study 200. Na avaliação econômica, hidroxiuréia foi o comparador, considerada o mais próximo do melhor cuidado de suporte.
Portugal, Infarmed	2014	Para uso em adultos, em todas as fases da LMC, quando o paciente recebeu um ou mais ITQ e imatinibe, nilotinibe e dasatinibe não são apropriados.

		Em tratamento de segunda linha, a instituição considerou que bosutinibe demonstrou ser equivalente ao dasatinibe (estudo de não inferioridade não informado), assim, para a avaliação econômica, conduziram um estudo de custo-minimização.
França, HAS	2019	Pacientes adultos com LMC Ph+ em fase crônica, acelerada, ou crise blástica, previamente tratados com um ou mais ITQ e para os quais o imatinibe, nilotinibe ou dasatinibe não são considerados tratamentos apropriados.

ITQ: inibidor de tirosina quinase. LMC: leucemia mieloide crônica. Ph+: Philadelphia positivo.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento, em 2ª linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) com resistência ou intolerância à terapia prévia, incluindo imatinibe. A busca foi realizada em setembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos²⁷: Cid10 C92.1 (leucemia mieloide crônica), fases de estudo 2, 3, 4
- (2) ClinicalTrials²⁸: Leukemia, Chronic Myeloid | Other terms: refractory OR Second-Line | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64), Older adult (65+) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies
- (3) Cortellis²⁹: Current Development Status (Indication (Chronic myelocytic leukemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias³⁰⁻³².

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto (Nilotinibe e Imatinibe - Portaria Conjunta nº 04, de 01 de março de 2021). Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias para tratamento, em 2ª linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) com resistência ou intolerância à terapia prévia, incluindo imatinibe (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento da LMC Ph+ com resistência ou intolerância à terapia prévia

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Asciminibe	Inibidor de tirosina quinase	Oral	Fase 4 ^a	Anvisa: registrado (2023) EMA e FDA: registrado (2021)
Radotinibe	Inibidor de tirosina quinase	Oral	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em setembro de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Ainda não recrutando

^b Recrutando

O asciminibe é uma molécula pequena, inibidor seletivo de Bcr-Abl²⁹. No FDA, o medicamento é aprovado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Philadelphia em fase crônica (LMC-FC Ph+), previamente tratados com dois ou mais inibidores de tirosina quinase, e para o tratamento de pacientes adultos com LMC-FC Ph+ com a mutação T315I^{28,32}. Na EMA, é aprovado para o tratamento de pacientes adultos com LMC-FC Ph+ previamente tratados com dois ou mais inibidores de tirosina quinase³¹. Na Anvisa está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com LMC-FC Ph+, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase³⁰. No *National Institute For Health And Care Excellence* (NICE) a tecnologia está recomendada como uma opção para adultos com LMC-FC Ph+ sem mutação T315I, após 2 ou mais inibidores de tirosina quinase³³.

O radotinibe é uma molécula pequena, um inibidor da tirosina quinase Bcr-Abl de segunda geração. O medicamento está aprovado na Coreia do Sul (2012) para tratamento de segunda linha de leucemia mieloide crônica (LMC). A tecnologia possui estudo de fase 3 em andamento na China, iniciado em junho de 2018, em pacientes com LMC-FC Ph+ com

resistência ou intolerância à terapia anterior com inibidores de tirosina quinase, incluindo imatinibe, para avaliar a eficácia e a segurança do medicamento. A previsão de conclusão é abril de 2025, ainda sem resultados preliminares disponíveis^{28,29}.

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 59/2024 foi aberta durante o período de 16/8/2024 a 26/8/2024 e houve 15 inscritos. Os representantes titular e suplente realizaram o processo preparatório. Contudo, posteriormente, ambos informaram impossibilidade de participar da ação da Perspectiva do Paciente na 134ª Reunião Ordinária da Conitec por indisponibilidade de agenda. Assim, não houve relato de experiência de paciente no contexto desta demanda

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência apresentada pelo demandante é uma análise de comparação indireta, cujo método tem alto risco de viés e incertezas. No estudo, bosutinibe foi superior a nilotinibe e dasatinibe na redução do risco de morte, no entanto, os resultados não são considerados estatisticamente significativos. Na redução do risco de progressão da doença, bosutinibe foi superior ao nilotinibe e dasatinibe. Os ensaios clínicos sem grupo comparador mostraram resultados positivos com bosutinibe para estes mesmos desfechos.

Os eventos adversos não hematológicos e hematológicos foram obtidos de estudos sem grupo comparador, de modo que não é possível concluir se bosutinibe teria segurança igual, melhor ou pior que nilotinibe dasatinibe.

Na avaliação econômica, a razão de custo-efetividade incremental foi de 18.186,86 por anos de vida ajustados por qualidade (QALY) na comparação com dasatinibe, e de – R\$ 17.614,57/QALY na comparação com nilotinibe.

Na avaliação do impacto orçamentário, considerando o desconto de 79% ofertado pelo demandante, sobre o PMVG 18%, o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação seria de R\$ 95.708,38, no quinto ano de R\$ 617.259,81, totalizando R\$ 1.749.663,24 em cinco anos.

Das seis agência de ATS consultadas, com base nos mesmo estudos apresentados neste relatório, cinco já fizeram recomendação de incorporação do bosutinibe para o tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, previamente tratados com ITQ, sem indicação de uso de ITQ de segunda geração ou de imatinibe. Nas análises das agências houve variação nos modelos de avaliação econômica, em especial em relação ao comparador.

Relatório preliminar

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 134ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 02 de outubro de 2024, sem nenhuma declaração de conflito de interesse com o tema, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de bosutinibe 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. Para esta decisão os membros consideraram a ausência de evidências clínicas que demonstrem vantagem clínica do medicamento sobre dasatinibe e nilotinibe, já disponíveis no SUS.

Relatório preliminar

13. REFERÊNCIAS

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol.* 2014;89(5):547-556. doi:10.1002/ajh.23691
2. Cortes J, Pavlovsky C, Sauße S. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet.* 2021;398(10314):1914-1926. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01204-6
3. Chereda B, Melo J V. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol.* 2015;94(S2):107-121. doi:10.1007/s00277-015-2325-z
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020;95(6):691-709. doi:10.1002/ajh.25792
5. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Breccia M. Dose Optimization of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A New Therapeutic Challenge. *J Clin Med.* 2021;10(3):515. doi:10.3390/jcm10030515
6. American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia. 2024. Accessed September 5, 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>
7. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Estimativa 2023: Incidência de Câncer No Brasil.* ; 2023. Accessed September 5, 2024. <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
8. European Cancer Information System. Incidence and mortality estimates 2022. Accessed September 5, 2024. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
9. World Health Organization (WHO). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* . Vol 2. 2nd ed.; 2017.
10. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE Em Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Da Leucemia Mieloide Crônica Do Adulto.* Ministério Da Saúde. Brasil.; 2021.
11. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
12. Cross NCP, White HE, Colomer D, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2015;29(5):999-1003. doi:10.1038/leu.2015.29

13. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia Version 1.2025.*; 2024.
14. Cortes JE, Muresan B, Mamolo C, 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. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(9):1615-1622. doi:10.1080/03007995.2019.1605239
15. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, 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):4567-4576. doi:10.1182/blood-2011-05-355594
16. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim D, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol.* 2015;90(9):755-768. doi:10.1002/ajh.24034
17. Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia.* 2020;34(8):2125-2137. doi:10.1038/s41375-020-0915-9
18. Kantarjian HM, Mamolo CM, Gambacorti-Passerini C, et al. Long-term patient-reported outcomes from an open-label safety and efficacy study of bosutinib in Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients resistant or intolerant to prior therapy. *Cancer.* 2018;124(3):587-595. doi:10.1002/cncr.31082
19. Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes Jorge E, 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):1325-1334. doi:10.1185/03007995.2016.1174108
20. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, 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):1298-1307. doi:10.3324/haematol.2017.171249
21. Breccia M, Chiodi F, Nardoza AP, 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). doi:10.3390/jcm11133597

22. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value in Health*. 2010;13(1):103-111. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00573.x
23. Brasil - IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo 2022 - Panorama. Published 2023 <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama>
24. 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)
25. 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
26. 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.
27. Anvisa: Consultas – produtos – ensaios clínicos [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
28. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
29. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
30. Anvisa: consultas - medicamentos [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
31. European Medicines Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
32. U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
33. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>

14. APÊNDICE

A. Patentes do medicamento Bosutinibe

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*, *Espacenet* (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), *PatentScope* (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); *INPI* (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e *Orange Book* (base de dados da *Food and Drug Administration – FDA*), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 21 de agosto de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) *Cortellis* e *Orange book*: ["bosutinib OR bosulif"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) *INPI*: número de depósito do documento de patente nacional.

2. Patentes

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
PI0613146	Uso terapêutico de inibidores de SRC quinase	The board of regents of the University of Texas System (US)	16/06/2026

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público,

seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Referências:

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 21 de ago. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP 21 de ago. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. 21 de ago. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 21 de ago. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 21 de ago. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 21 de ago. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 21 de ago. de 2024.

15.ANEXOS

1. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante

Quadro 9. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante

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 (bosulfif) 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 'bosulfif' 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 Bosulfif #8 #6 OR #7 #9 MeSH descriptor: [Dasatinib] explode all trees #10 Sprycel #11 #9 OR #10 #12 Nilotinib #13 Tassigna 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
Total		2.191

Anexo 2.

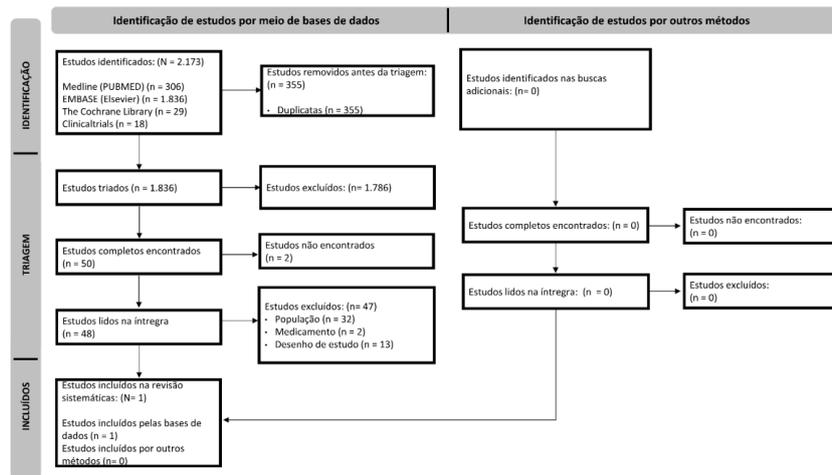


Figura 13. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante, página 110.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136