

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Bosutinibe para o tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) na fase crônica (FC), fase acelerada (FA) ou fase blástica (FB) com resistência ou intolerância à terapia anterior, incluindo imatinibe (UAT 123)**

No dia 20 de março de 2024, na 27ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Bosutinibe para o tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) na fase crônica (FC), fase acelerada (FA) ou fase blástica (FB) com resistência ou intolerância à terapia anterior, incluindo imatinibe.*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em [www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans) e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente WYETH INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Unimed do Brasil e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- AMB, ABRASTA e MTE endossaram a posição da ABHH, sendo favoráveis à incorporação da tecnologia.
- CFO, CNS, COFEN, CNC se manifestaram favoráveis à incorporação da tecnologia.
- O CFF, considerando incertezas relativas à eficácia comparativa e à segurança, foi desfavorável à incorporação da tecnologia.
- A Unimed do Brasil se posicionou desfavoravelmente à incorporação da tecnologia no Rol vista a fragilidade da evidência apresentada, em situação clínica que já dispõe de duas alternativas terapêuticas e a custo incremental não suportado por aumento de benefício em saúde comparado às demais tecnologias já disponíveis.
- FenaSaúde, ABRAMGE e Unimed do Brasil acompanharam a manifestação pela não incorporação da tecnologia da Unimed do Brasil, conforme apresentação de contrapontos realizada na reunião.
- CNI encaminhou considerações sobre a proposta em documento que integra o presente relatório, como um dos seus anexos.

**ANEXOS:**

**Apresentações**

**Lista de presença**

---

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

**Adriana Cury**

Gerente médico oncologia

**Rodrigo Fernandes Alexandre**

Gerente de Farmacoeconomia



# Aspectos Clínicos

## Leucemia Mielóide Crônica

- ✓ Doença mieloproliferativa caracterizada pela proliferação excessiva de granulócitos maduros<sup>1</sup>
- ✓ Representa de 10 a 15% de todas as leucemias<sup>2,3</sup>
- ✓ Classificada em fases crônica, acelerada e blástica. 95% dos diagnósticos ocorre na fase crônica

### **Cromossomo Philadelphia está presente em 95% dos casos de LMC <sup>4</sup>**

- ✓ Translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 resulta em um cromossomo anormal 22 ou Ph
- ✓ O gene BCR do cromossomo 22 se funde ao gene ABL do cromossomo 22 resultando no gene BCR-ABL, uma tirosina-quinase
- ✓ Essa proteína de fusão transforma as células hematopoiéticas normais em células malignas (aumento da proliferação celular, inibição da morte programada e instabilidade genômica, responsáveis pela progressão da doença)

## Epidemiologia

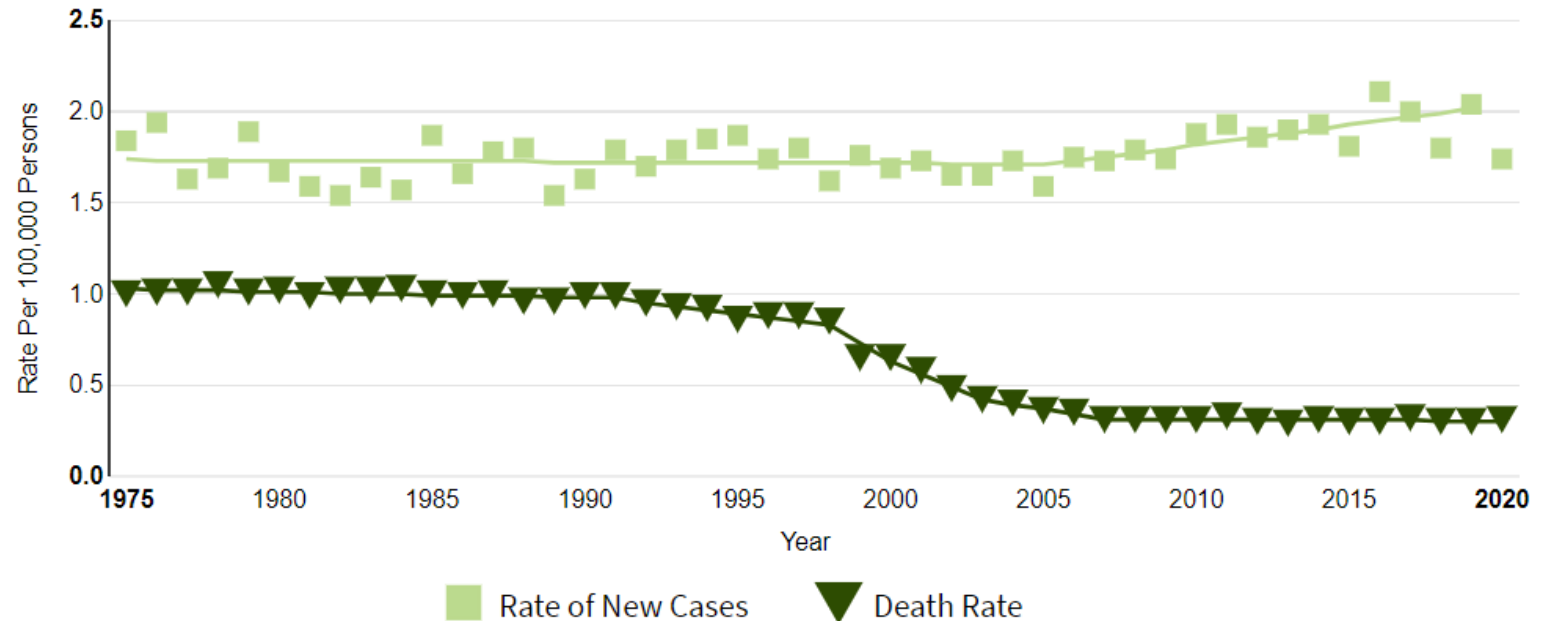
**2020**<sup>1</sup>

✓ 5,7 casos novos/100.000 hab

✓ 4,2 óbitos/100.000 hab

**Idade mediana ao diagnóstico: 65 anos**

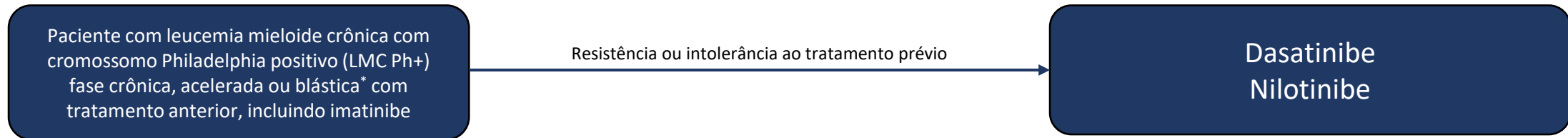
✓ Maioria dos casos entre 65 e 74 anos



1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [citado 9 de julho de 2023]. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>  
2. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cm1l.html>

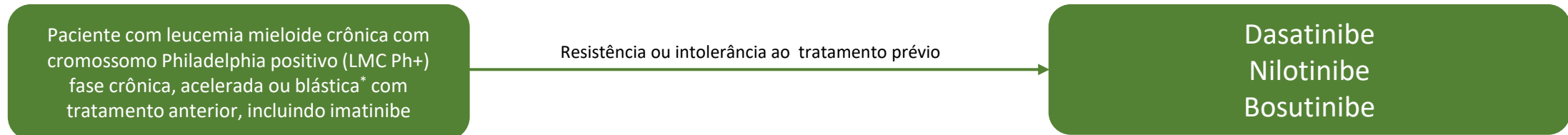
## — Tratamento – cenários atual e futuro

### Pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) nas fases crônica, acelerada ou blástica – cenário atual na ANS



**Figura 1.** Fluxograma de tratamento, em segunda linha, da leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) nas fases crônica, acelerada ou blástica com resistência ou intolerância ao tratamento prévio, incluindo imatinibe - cenário atual na ANS

### Pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) nas fases crônica, acelerada ou blástica – cenário futuro na ANS

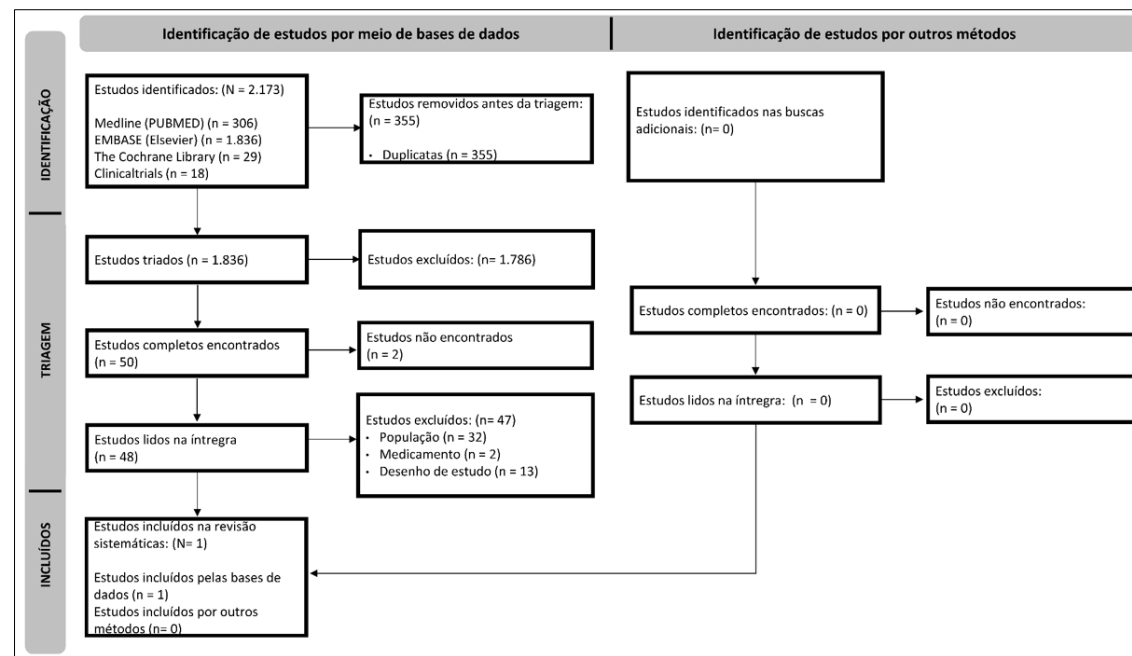


**Figura 2.** Fluxograma de tratamento, em segunda linha, da leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) nas fases crônica, acelerada ou blástica com resistência ou intolerância ao tratamento prévio, incluindo imatinibe - cenário com a incorporação do bosutinibe na ANS

# Evidências clínicas

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

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica Ph+ na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe (isto é, na segunda linha de tratamento)
<b>I - Intervenção</b>	Bosutinibe em monoterapia
<b>C - Comparadores</b>	Dasatinibe ou nilotinibe
<b>O - Desfechos (outcomes)</b>	<p><b>Desfechos Primários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida livre de progressão</li> <li>• Sobrevida livre de eventos</li> <li>• Resposta molecular maior</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta citogenética completa</li> <li>• Resposta citogenética maior</li> <li>• Eventos adversos gerais ou emergentes do tratamento</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>
<b>Desenho de estudo (study)</b>	<p><b>Estudos secundários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisão sistemática (com ou sem meta-análise em pares ou por comparação indireta, como a ajustada por correspondência) de ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas comparativas)</li> </ul> <p><b>Estudos primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaios clínicos randomizados</li> <li>• Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas comparativas)</li> </ul>



Revisão sistemática com comparação indireta por correspondência (MAIC) de 3 ensaios clínicos publicada por Cortes et al., 2019<sup>1</sup>





# — Estudo clínico do Bosutinibe<sup>1</sup>

Parte 1 (fase de definição de dose)

**Parte 2 : avaliação de eficácia, segurança e tolerabilidade**

## Adultos com LMC Ph+, FC

- Resistentes a 600mg de imatinibe ou
- Intolerantes a imatinibe em qualquer dose

**Bosutinibe 500 mg  
(n=284)**

## Tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável

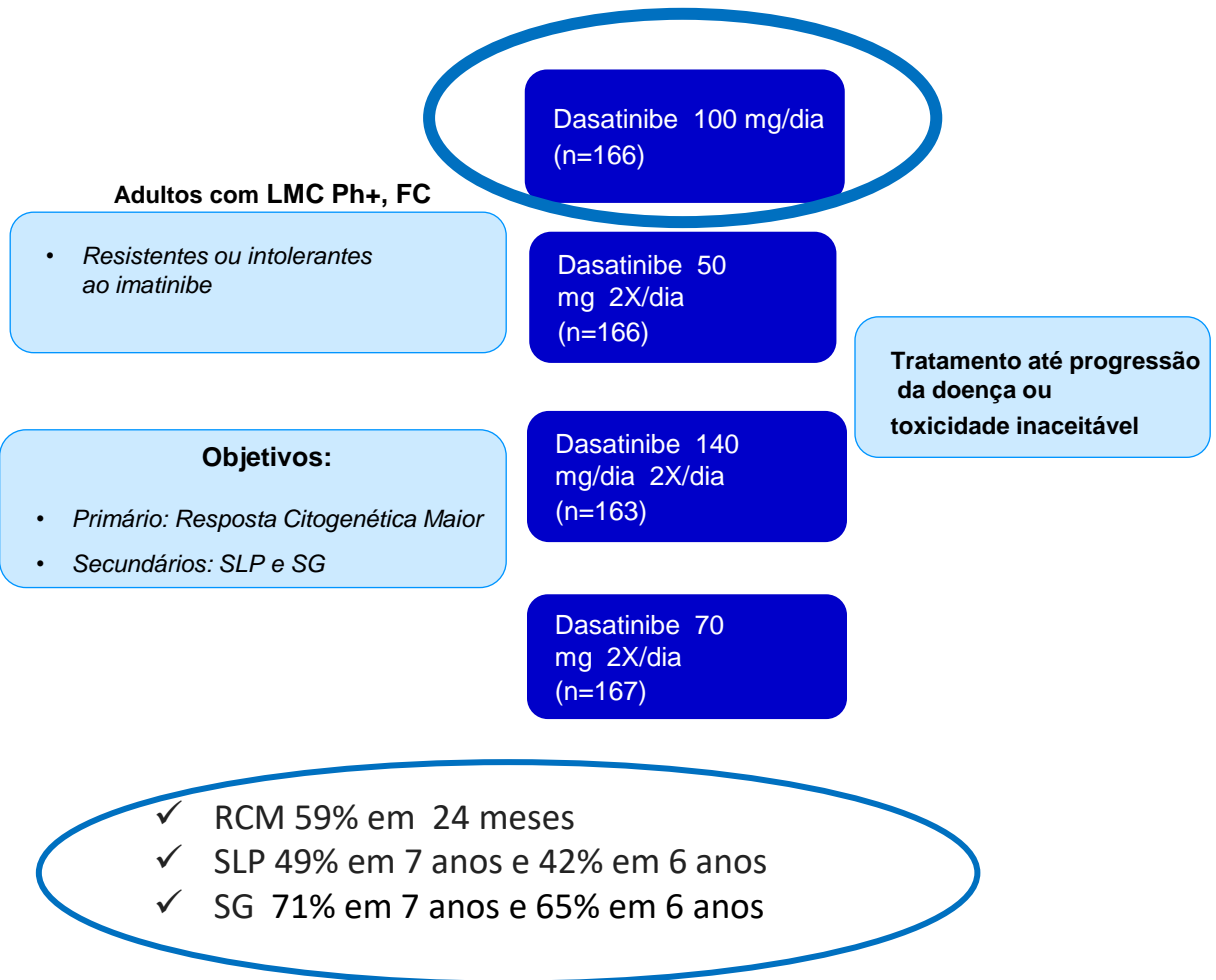
*Pacientes sem Resposta Hematológica Completa na semana 8 ou Resposta Citogenética Completa na semana 12 eram elegíveis a aumentar a dose para 600mg (com exceção de EAs grau ≥3)*

## Objetivos:

- Primário: Resposta citogenética maior
- Secundários: SLP, SG

RCM 58% em 2 anos e 60% em 5 anos  
SLP em 2 anos: 81%  
SG em 2 anos: 91,2% e em 5 anos: 83,5%

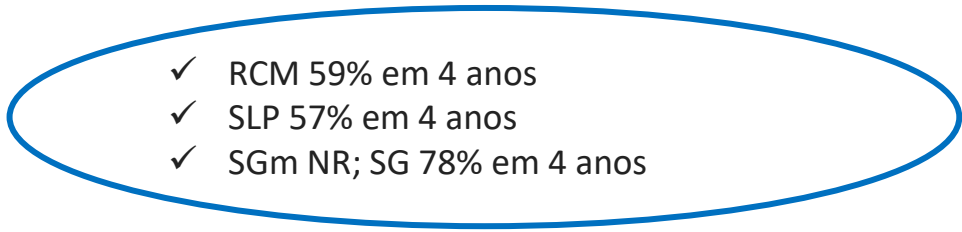
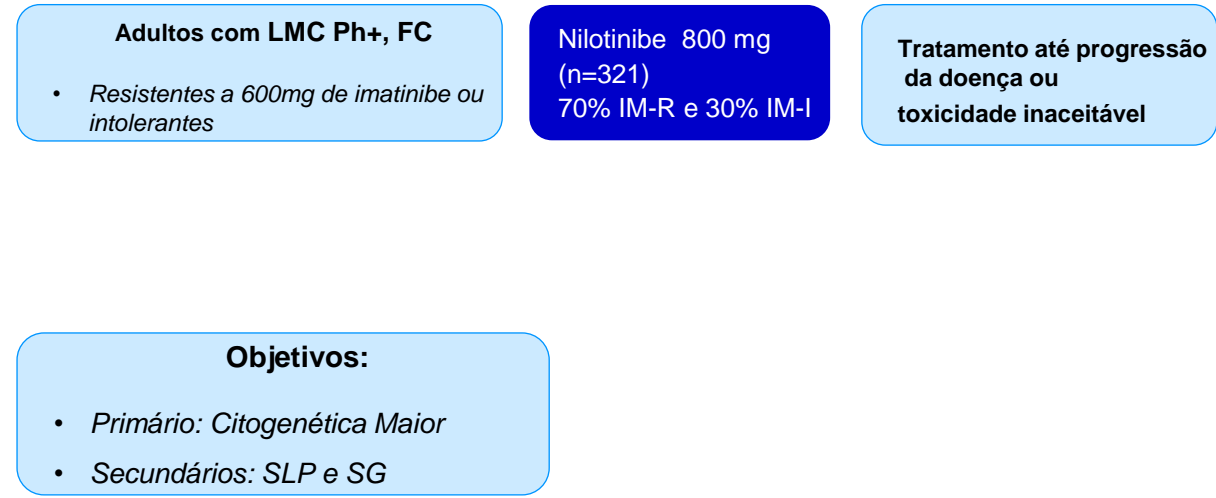
# Estudo clínico de Dasatinibe <sup>1</sup>



1. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol; Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al

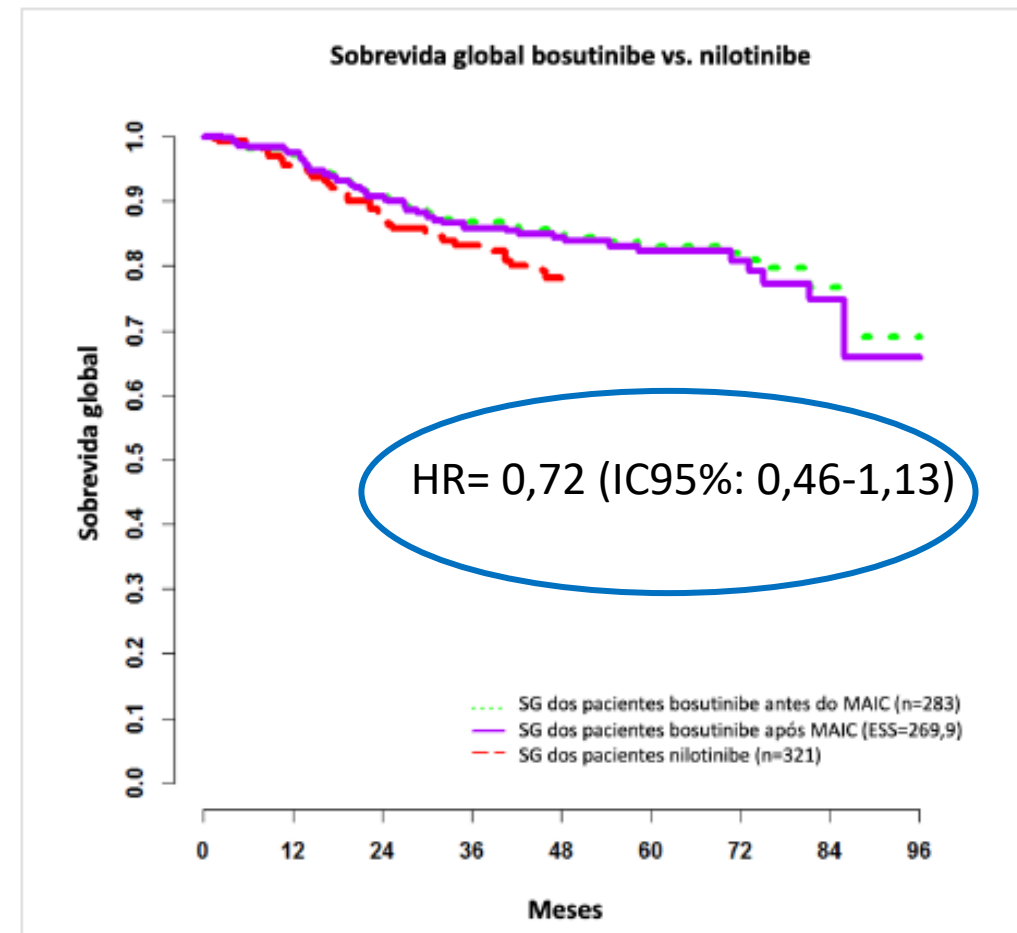
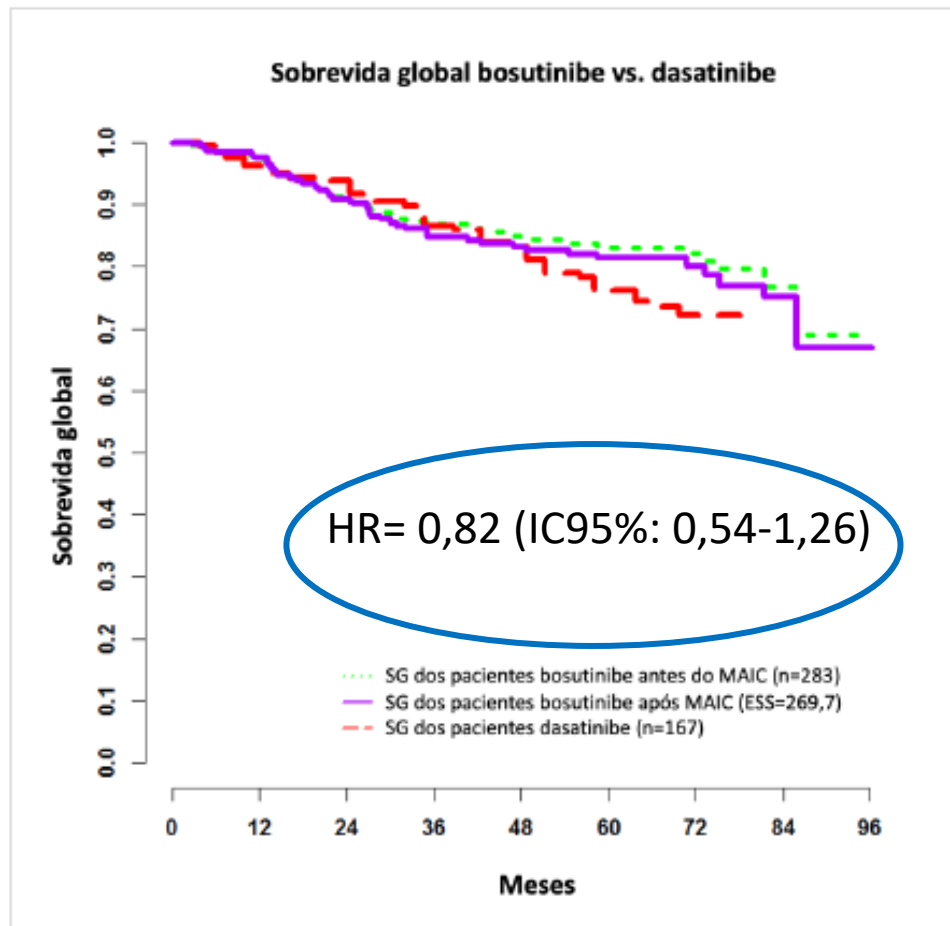


# Estudo clínico de Nilotinibe <sup>2</sup>

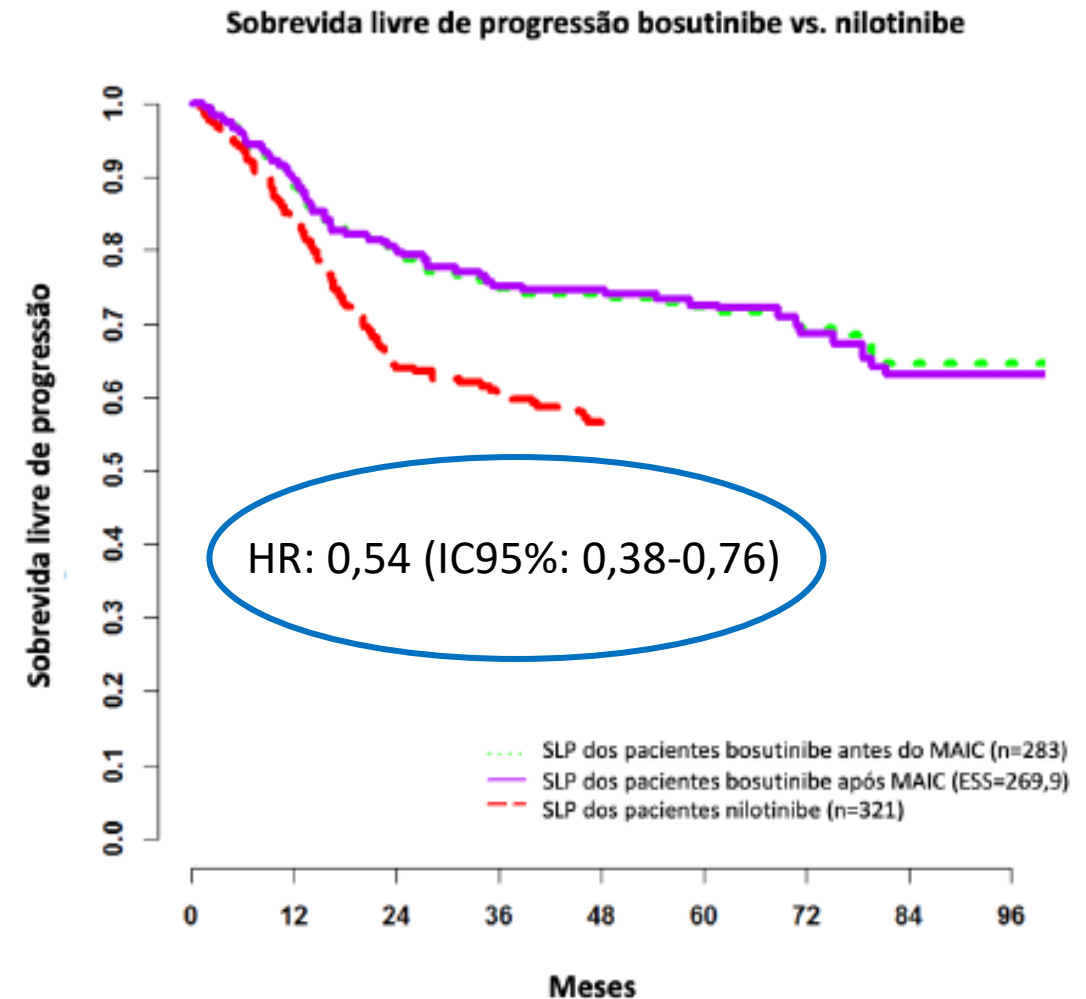
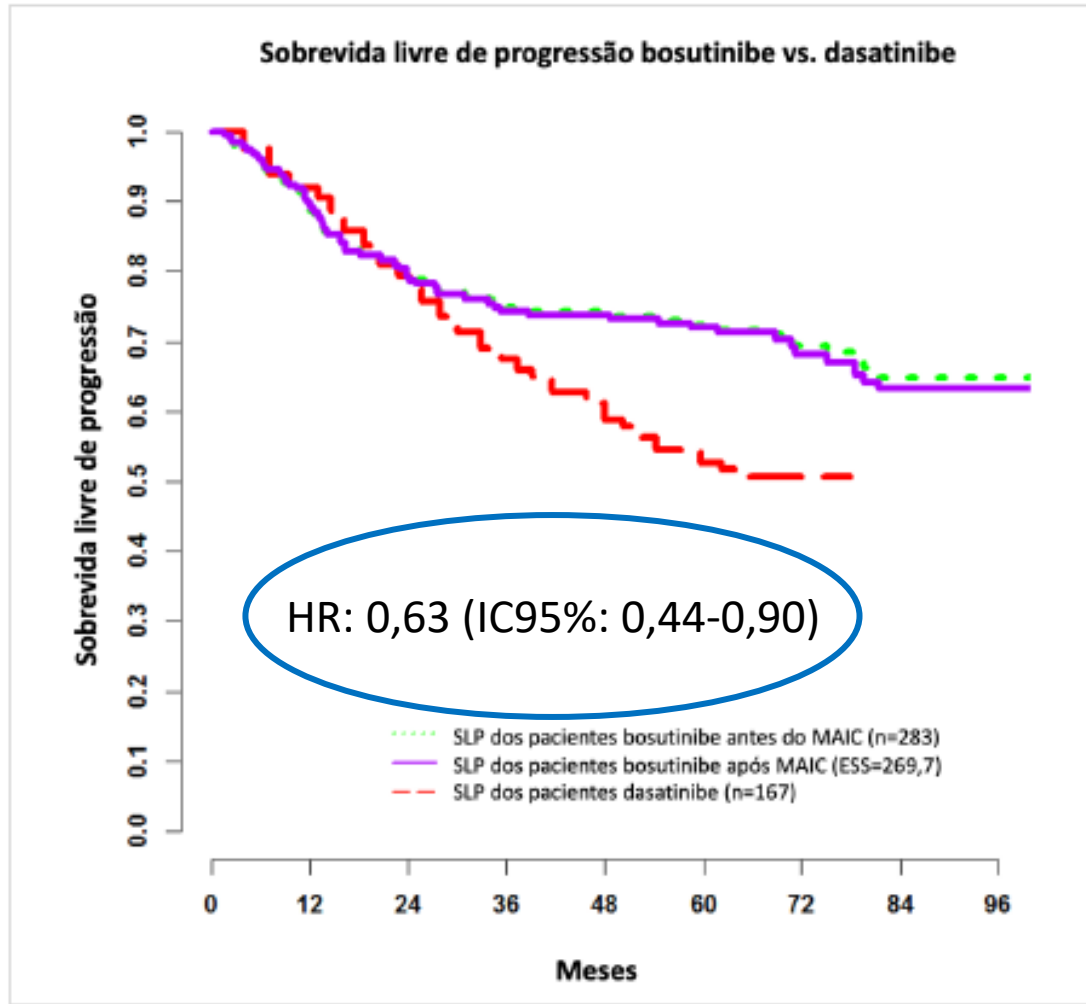


2. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia [Internet]. janeiro de 2013 [citado 22 de março de 2023];27(1):107–12 Giles FJ, Le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al.

# Revisão sistemática com MAIC - Sobrevida Global



# Revisão sistemática com MAIC - Sobrevida Livre de Progressão



## Revisão sistemática com MAIC - Resposta citogenética maior

- ✓ A avaliação do desfecho RCM não demonstrou diferença significativa entre os grupos
- ✓ Comparação Bosutinibe vs. Dasatinibe: HR: 0,78 (IC95%: 0,53-1,16)
- ✓ Comparação Bosutinibe vs. Nilotinibe: HR: 0,98 (IC95%: 0,71-1,35)

# — Síntese dos resultados de eficácia

## Bosutinibe versus dasatinibe

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

## Bosutinibe versus nilotinibe

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

# — Avaliação por agências internacionais de ATS



Agência de ATS	Status da avaliação
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá)</b>	Tratamento de segunda linha de pacientes com LMC Ph+ em FA ou FB com resistência ou intolerância a terapia por inibidores de tirosina quinase prévia
<b>National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Reino Unido)</b>	Tratamento da LMC Ph+ nos casos de pacientes tratados previamente com um ou mais inibidores de tirosina quinase; os medicamentos imatinibe, nilotinibe e dasatinibe não forem consideradas opções apropriadas de tratamentos, e a empresa fornecesse bosutinibe com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente
<b>Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia)</b>	Ainda não avaliado
<b>The Pharmaceutical Benefits Advisory Scheme – PBS (Austrália)</b>	Ainda não avaliado

## Principais diretrizes de oncologia

Recomendação positiva para uso do bosutinibe no tratamento, em segunda linha, de pacientes com LMC Ph+ nas fases crônica, acelerada e blástica após falha a um inibidor de tirosina quinase



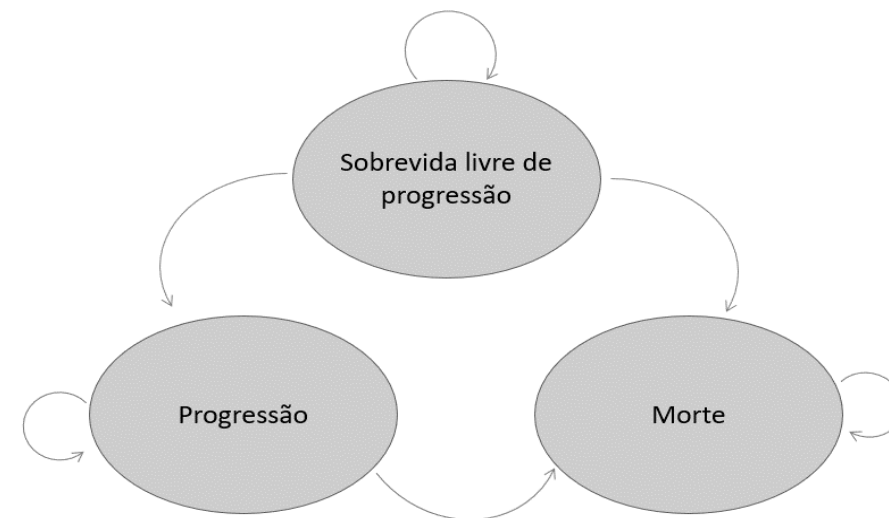


An abstract 3D graphic composed of several overlapping, curved, blue and purple planes that create a sense of depth and movement, resembling a stylized wave or a series of connected segments. The lighting is soft, highlighting the edges and creating subtle gradients of color.

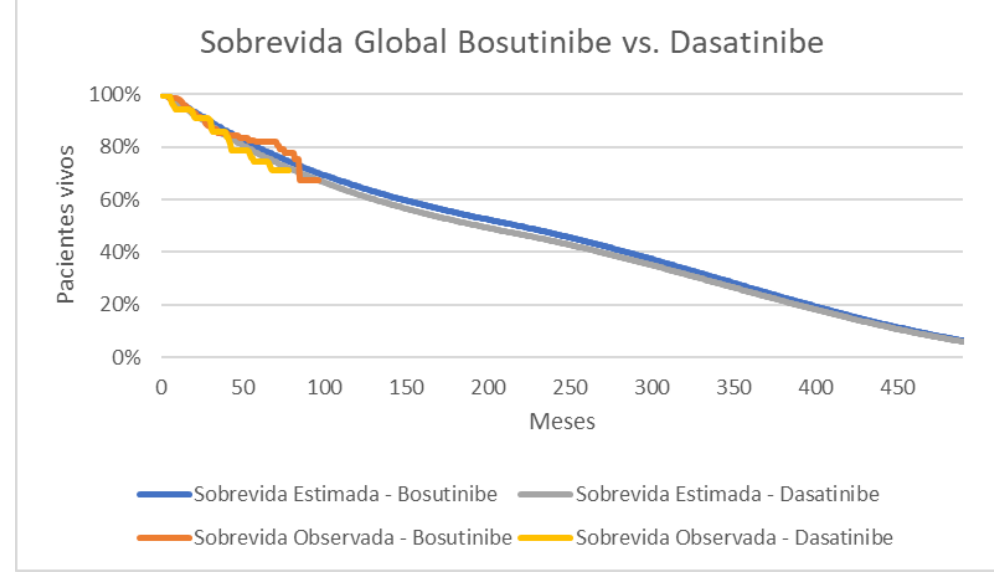
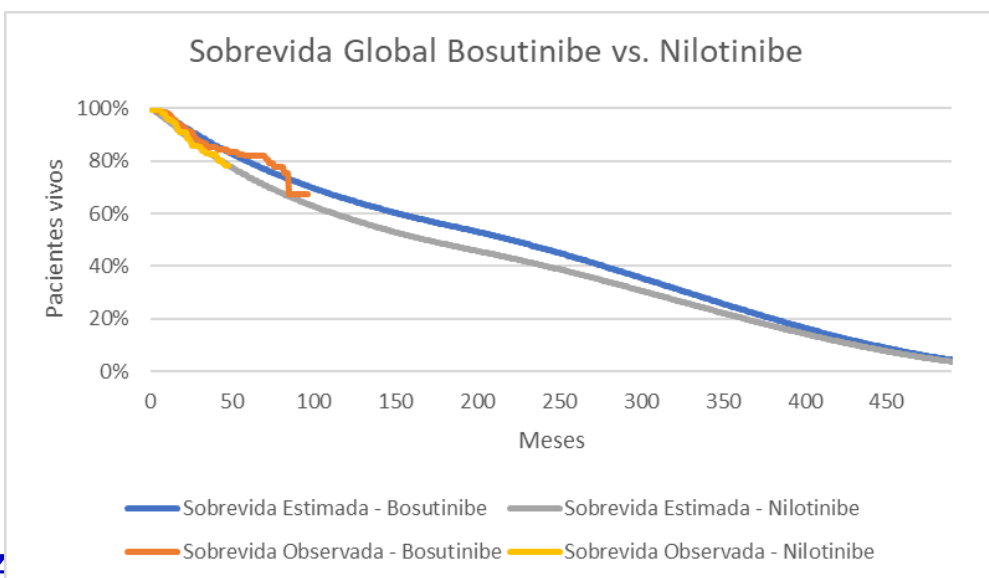
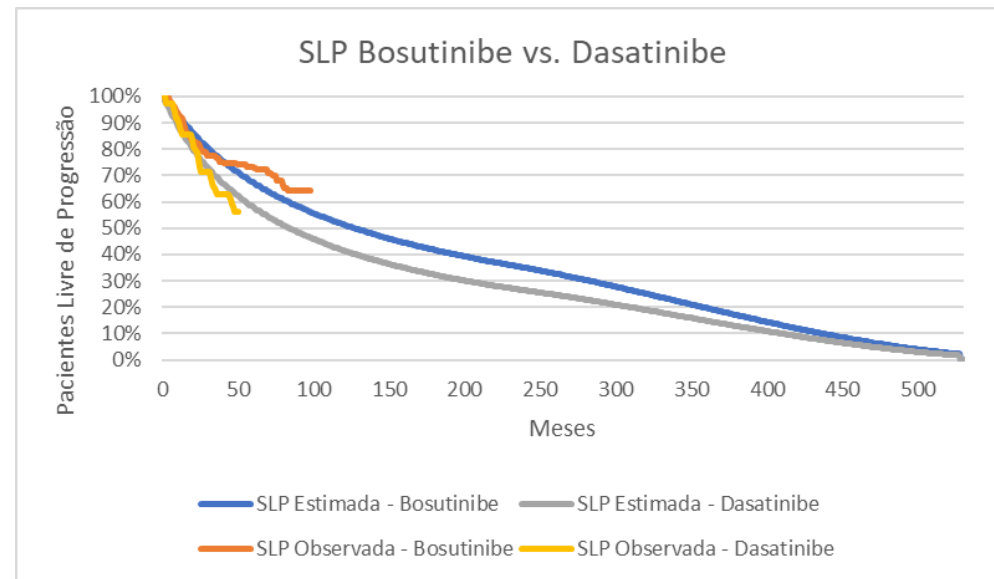
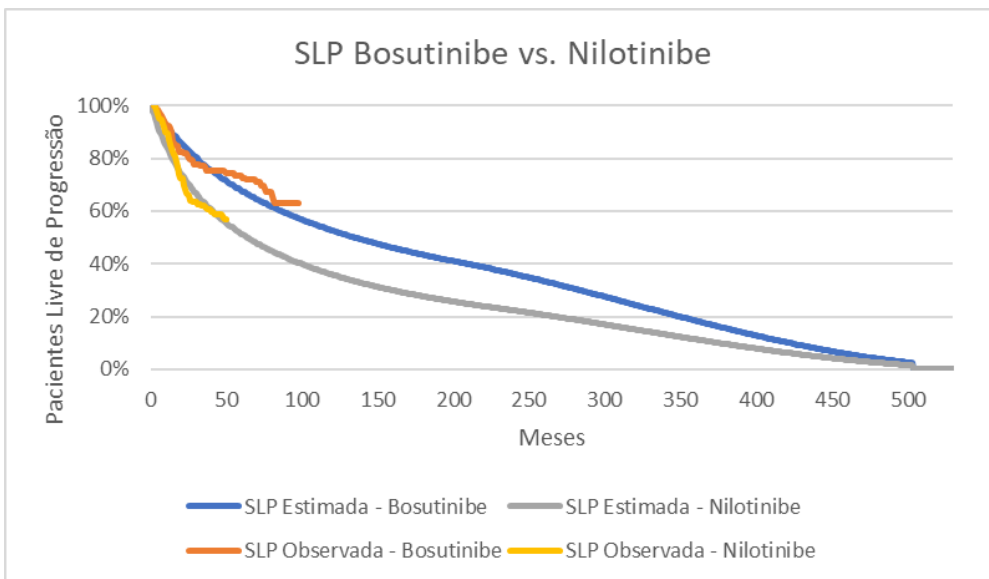
# Aspectos Econômicos

# — Método – avaliação econômica do tipo de custo-utilidade

<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com LMC Ph+ na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema suplementar de saúde
<b>Intervenção</b>	Bosutinibe 500mg por dia em monoterapia
<b>Comparadores</b>	Dasatinibe 100mg/dia ou nilotinibe 800mg/dia, ambos em monoterapia
<b>Horizonte temporal</b>	20 anos
<b>Medidas de efetividade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anos de vida ganhos (AVG)</li> <li>Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)</li> </ul>
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e desfechos
<b>Estimativa dos custos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Macrocusteio (<i>top-down</i>)</li> <li>Médicos diretos (medicamentos, administração, acompanhamento pré e pós-progressão e morte).</li> </ul>
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Tipo de modelo</b>	Análise de Custo-Utilidade
<b>Tipo de modelagem</b>	Modelo de sobrevida particionada em ciclos mensais
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística e probabilística
<b>Premissas do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estado do paciente (livre de progressão, progressão e morte) em cada estratégia em comparação é definido pelas curvas de SLP e SG da RS com MAIC (1), com ajuste paramétrico para extrapolação da curva de SG e SLP</li> <li>EA têm impacto nos custos computados no modelo, mas não nas utilidades</li> <li>O modelo adota a mesma curva de tempo até descontinuação para os 3 medicamentos</li> <li>Não foi incluído o uso de fármacos específicos para terceira linha, considerando que, entre as possibilidades de terceira linha, estão os próprios fármacos da segunda linha (como troca de tratamento).</li> </ul>



# Método – avaliação econômica do tipo de custo-utilidade



# — Método – avaliação econômica do tipo de custo-utilidade

## Dados de utilidade<sup>(1-3)</sup>

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

## Risco de eventos adversos

Evento adverso	Bosutinibe	Dasatinibe	Nilotinibe
Anemia	9,0%	13,0%	11,0%
Diarreia	9,0%	2,0%	3,0%
Neutropenia	11,0%	36,0%	31,0%
Trombocitopenia	26,0%	24,0%	30,0%

## Referências

1. Szabo SM et al A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. Value Health. 2010;13(1):103-11.
2. Muresan B et al. Cost-Effectiveness of Bosutinib for the Treatment of Adult Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia in the Second-Line Setting. Appl Health Econ Health Policy. 2021;19(6):929-40.
3. Rafael Araujo KdNC et al. Custo-efetividade do dasatinibe versus nilotinibe no tratamento de segunda linha da leucemia mieloide crônica (LMC) na perspectiva do Sistema Privado de Saúde do Brasil. J Bras Econ Saúde. 2014;6 (3):111-20.

## Custo direto de tratamento por ciclo

Parâmetros	Medicamento		
	Bosutinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Concentração (mg) por comprimido	500 mg	200 mg	100 mg
Dose diária	500 mg	800 mg	100 mg
Unidades por caixa	30	112	30
Quantidade de caixas por ciclo	1,014	1,086	1,014
Preço unitário	<b>R\$ 14.849,99</b>	R\$ 16.060,38	R\$ 16.670,41
Custo por ciclo de 30,42 dias*	<b>R\$ 15.057,89</b>	<b>R\$ 17.448,46</b>	<b>R\$ 16.903,80</b>

## Custo de acompanhamento por ciclo

Custo	Valor total
Custo acompanhamento – pré-progressão	R\$ 1.895,63
Custo acompanhamento – pós-progressão	R\$ 2.744,97
Custo de fim de vida	R\$ 13.757,92

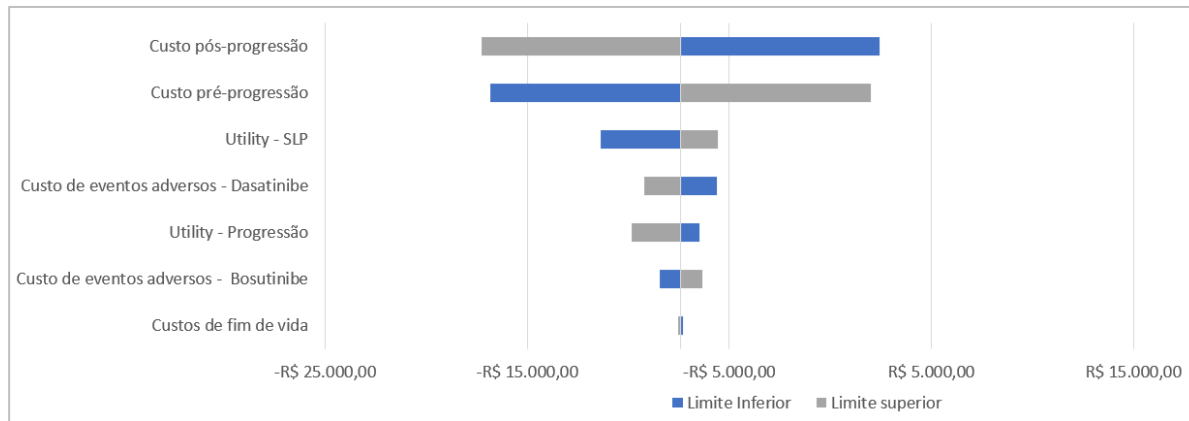
## Custo dos eventos adversos por ciclo

Eventos adversos	Custo total	Frequência		
		Bosutinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Diarreia	R\$ 683,34	9,00%	3,00%	2,00%
Neutropenia	R\$ 7.331,32	11,00%	31,00%	36,00%
Anemia	R\$ 6.066,67	9,00%	11,00%	13,00%
Trombocitopenia	R\$ 5.196,82	26,00%	30,00%	24,00%

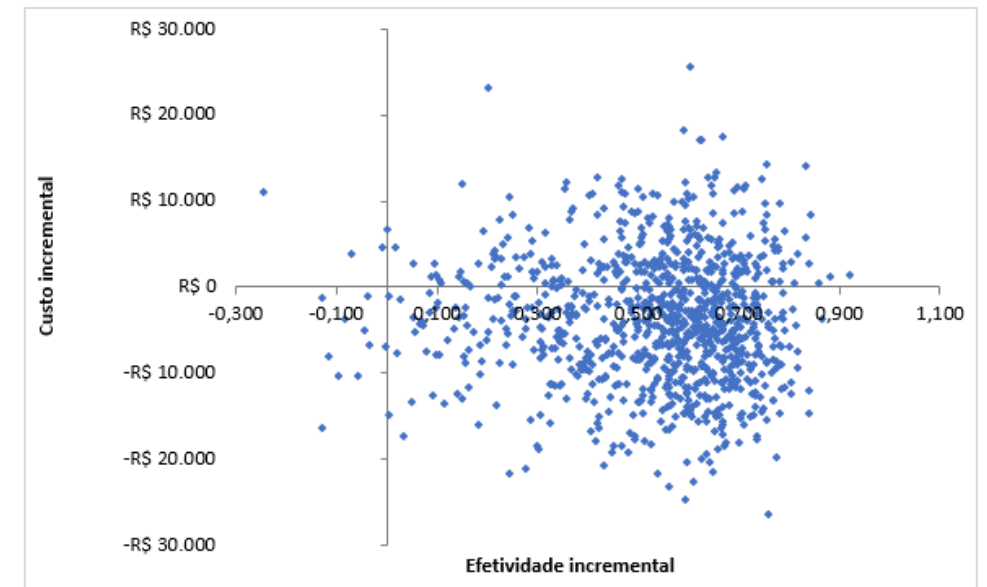
# Resultados – avaliação econômica do tipo de custo-utilidade

## Bosutinibe versus dasatinibe

Intervenção	Custo total	Efetividade		Incremental			RCEI	
		LY	QALY	Custo	LY	QALY	LY	QALY
Dasatinibe	R\$ 984.053,33	8,99	6,78	-	-	-	-	-
Bosutinibe	R\$ 980.175,61	9,29	7,30	- R\$ 3.877,72	0,30	0,52	Dominante	Dominante



DSA: Os custos da pós e pré progressão foram as variáveis com maior impacto em relação ao resultado da RCEI/QALY em relação ao caso base.

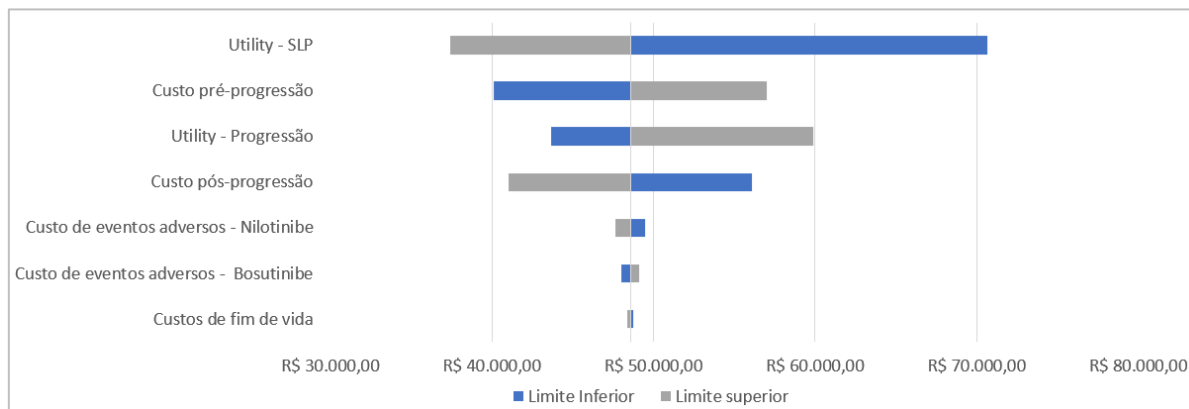


PSA: A RCEI por QALY média das simulações foi de -R\$ 7.060,65/QALY, com 68,5% das iterações do Quadrante IV (> efetividade e < custo).

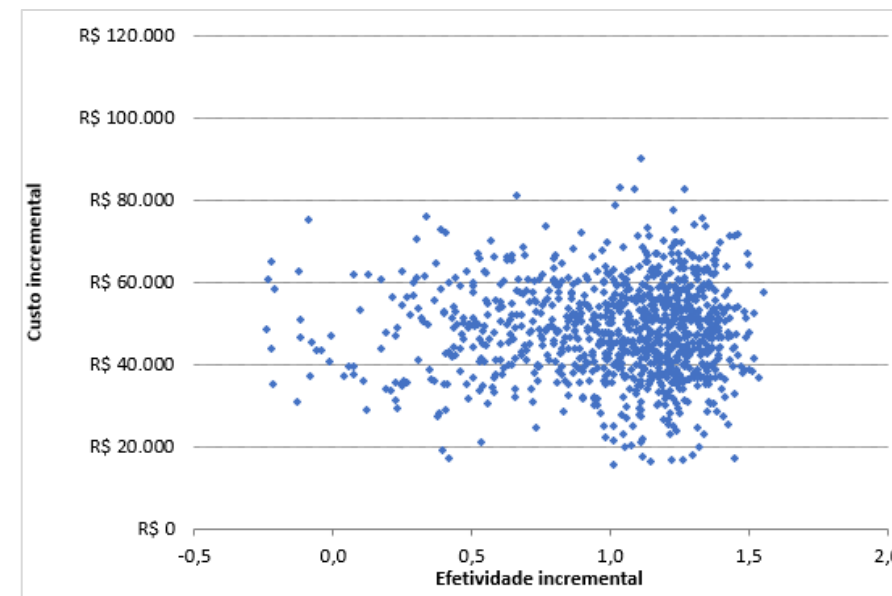
# Resultados – avaliação econômica do tipo de custo-utilidade

## Bosutinibe versus nilotinibe

Intervenção	Custo total	Efetividade		Incremental			RCEI	
		LY	QALY	Custo	LY	QALY	LY	QALY
Dasatinibe	R\$ 935.821,13	8,60	6,35	-	-	-	-	-
Bosutinibe	R\$ 984.795,88	9,33	7,35	R\$ 48.974,75	0,73	1,01	R\$ 67.379,87	R\$ 48.564,01



DSA: Os dados de utility e custo da pré-progressão foram as variáveis com maior impacto em relação ao resultado da RCEI/QALY em relação ao caso base.



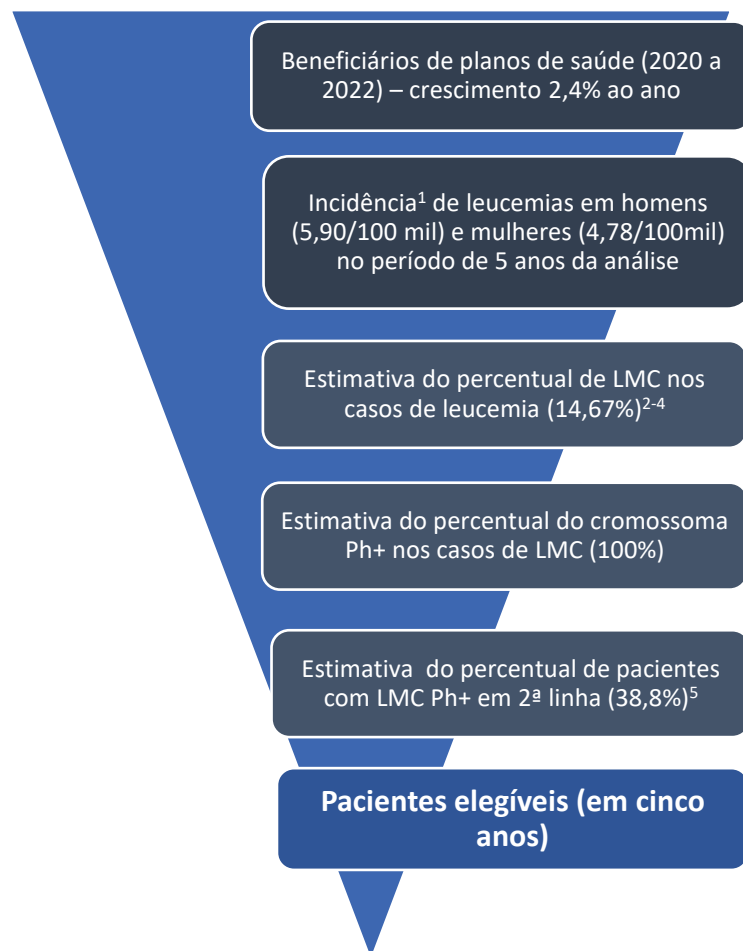
PSA: A RCEI por QALY média das simulações foi de R\$ 47.602,28, com 98,3% da iterações no Quadrante I (maior custo e maior efetividade)

## — Método – análise de impacto orçamentário

<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com LMC Ph+ na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema suplementar de saúde
<b>Intervenção</b>	Bosutinibe 500mg por dia em monoterapia
<b>Comparadores</b>	Dasatinibe 100mg/dia ou nilotinibe 800mg/dia, ambos em monoterapia
<b>Horizonte temporal</b>	Cinco anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Estimativa dos custos</b>	Custos de tratamento são oriundos dos 5 primeiros anos do modelo de custo-utilidade, de forma a contemplar custos associados com pré- e pós-progressão e tempo em tratamento
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Modelo estático
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análises de sensibilidade determinística e probabilística para o cenário base

# Método - análise de impacto orçamentário

## Definição da população elegível



## Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento

Ano	Total de pacientes com LMC Ph+ elegíveis ao tratamento em segunda linha
2024	157
2025	161
2026	166
2027	171
2028	176

## Referências

1. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil, 2023. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17-48.
3. Utuama O, Mukhtar F, Pham YT, Dabo B, Manani P, Moser J, et al. Racial/ethnic, age and sex disparities in leukemia survival among adults in the United States during 1973-2014 period. PLoS One. 2019;14(8):e0220864.
4. Zhao J, Dahlen T, Brynolf A, Edgren G. Risk of hematological malignancy in blood donors: A nationwide cohort study. Transfusion. 2020;60(11):2591-6.
5. 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.



# — Método - análise de impacto orçamentário

## Participação de mercado – sem bosutinibe

Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028
Dasatinibe	50%	50%	50%	50%	50%
Nilotinibe	50%	50%	50%	50%	50%
Bosutinibe	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

## População em uso de cada tecnologia – sem bosutinibe

Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028
Dasatinibe	78	81	83	85	88
Nilotinibe	78	81	83	85	88
Bosutinibe	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>161</b>	<b>166</b>	<b>171</b>	<b>176</b>

## Participação de mercado – com bosutinibe

Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028
Dasatinibe	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%
Nilotinibe	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%
Bosutinibe	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

## População em uso de cada tecnologia – cenário base

Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028
Dasatinibe	52	54	55	57	59
Nilotinibe	52	54	55	57	59
Bosutinibe	52	54	55	57	59
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>161</b>	<b>166</b>	<b>171</b>	<b>176</b>

## — Método – Análise de impacto orçamentário

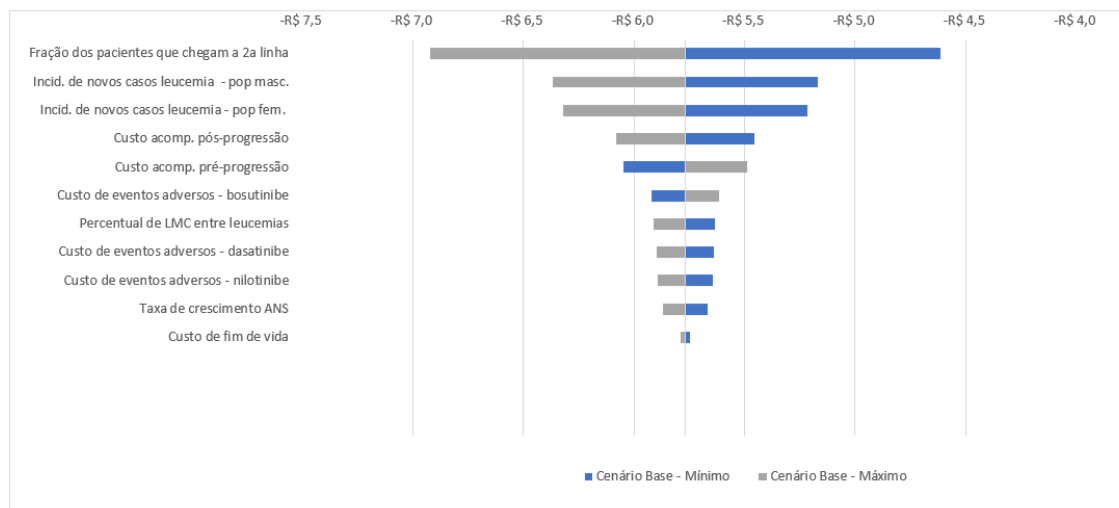
### Custos dos anos 1 ao 5 da avaliação econômica do tipo custo-utilidade

Ano	Fármaco	Componentes do custo				Total
		Tratamento da LMC	SLP	Progressão	Morte/EA	
Ano 1	Bosutinibe	R\$ 157.935,84	R\$ 21.951,95	R\$ 732,39	R\$ 3.179,54	<b>R\$ 183.799,72</b>
	Dasatinibe	R\$ 173.449,92	R\$ 21.459,36	R\$ 1.358,60	R\$ 5.182,36	<b>R\$ 201.450,25</b>
	Nilotinibe	R\$ 174.002,41	R\$ 20.837,05	R\$ 2.074,51	R\$ 5.170,09	<b>R\$ 202.084,06</b>
Ano 2	Bosutinibe	R\$ 124.592,58	R\$ 20.046,98	R\$ 2.097,83	R\$ 636,30	<b>R\$ 147.373,68</b>
	Dasatinibe	R\$ 131.072,41	R\$ 18.779,73	R\$ 3.629,20	R\$ 721,13	<b>R\$ 154.202,47</b>
	Nilotinibe	R\$ 126.222,53	R\$ 17.515,39	R\$ 4.909,01	R\$ 847,16	<b>R\$ 149.494,09</b>
Ano 3	Bosutinibe	R\$ 101.714,97	R\$ 18.405,67	R\$ 2.959,26	R\$ 619,99	<b>R\$ 123.699,90</b>
	Dasatinibe	R\$ 103.748,29	R\$ 16.719,43	R\$ 4.921,45	R\$ 684,34	<b>R\$ 126.073,52</b>
	Nilotinibe	R\$ 97.764,58	R\$ 15.260,97	R\$ 6.245,77	R\$ 763,74	<b>R\$ 120.035,06</b>
Ano 4	Bosutinibe	R\$ 100.105,64	R\$ 18.282,40	R\$ 3.014,77	R\$ 616,51	<b>R\$ 122.019,31</b>
	Dasatinibe	R\$ 101.880,41	R\$ 16.570,74	R\$ 5.001,23	R\$ 679,35	<b>R\$ 124.131,73</b>
	Nilotinibe	R\$ 95.869,90	R\$ 15.104,14	R\$ 6.322,07	R\$ 755,83	<b>R\$ 118.051,93</b>
Ano 5	Bosutinibe	R\$ 83.389,29	R\$ 16.938,59	R\$ 3.545,84	R\$ 568,17	<b>R\$ 104.441,88</b>
	Dasatinibe	R\$ 82.883,32	R\$ 14.994,63	R\$ 5.739,13	R\$ 615,64	<b>R\$ 104.232,71</b>
	Nilotinibe	R\$ 76.919,54	R\$ 13.480,00	R\$ 6.984,00	R\$ 665,11	<b>R\$ 98.048,65</b>

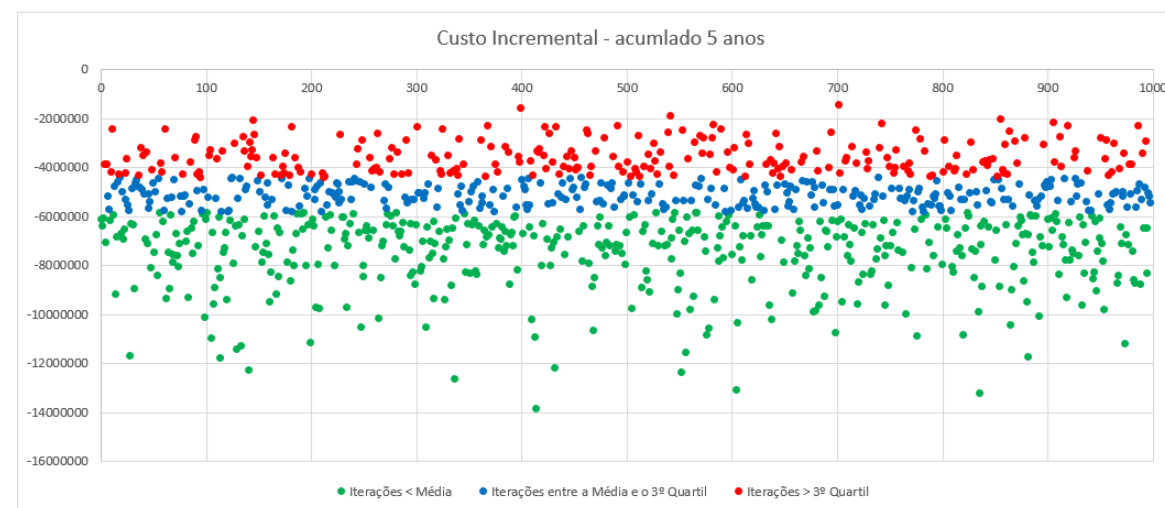
## Resultados – Análise de impacto orçamentário

### Economia estimada em cinco anos

Ano	Cenário sem bosutinibe	Cenário com bosutinibe	Custo incremental
2024	R\$ 31.610.141,66	R\$ 30.657.812,96	-R\$ 952.328,70
2025	R\$ 56.329.009,03	R\$ 55.097.424,53	-R\$ 1.231.584,50
2026	R\$ 77.263.558,76	R\$ 76.020.554,68	-R\$ 1.243.004,08
2027	R\$ 98.506.132,91	R\$ 97.266.867,30	-R\$ 1.239.265,60
2028	R\$ 117.247.563,00	R\$ 116.144.727,16	-R\$ 1.102.835,84
<b>Total</b>	<b>R\$ 380.956.405,36</b>	<b>R\$ 375.187.386,63</b>	<b>-R\$ 5.769.018,73</b>



DSA: O percentual de pacientes com LMC Ph+ em 2ª linha de tratamento e incidência de leucemia no país foram as variáveis com maior impacto no resultado da AIO em relação ao caso base.



PSA: A AIO média das simulações foi de - R\$ 5.830.124,80

## — Considerações finais

- O cenário atual do sistema de saúde suplementar considera o uso do nilotinibe ou dasatinibe no tratamento da LMC Ph+ em 2ª linha em pacientes que falharam ao tratamento prévio
- As evidências clínicas para o dasatinibe e nilotinibe são oriundas de ensaios clínicos semelhantes ao ensaio clínico do bosutinibe
- Os resultados da RS com MAIC favorecem o bosutinibe na comparação com dasatinibe e nilotinibe em termos de SLP, sem diferença significativa em termos de SG nas duas comparações
- Bosutinibe está recomendado pelas principais diretrizes internacionais de oncologia (NCCN e ESMO) e pelas agências de ATS do mundo (CADTH e NICE)
- A rede suplementar já está preparada para receber a tecnologia (estrutura física, equipamentos, insumos e recursos humanos) com experiência de uso dos TKIs para LMC
- A avaliação econômica indicou ganhos de QALY em relação aos dois comparadores com redução de custo em relação ao dasatinibe (dominante) e uma RCEI/QALY de R\$ 48 mil na comparação com nilotinibe
- A AIO confirma os achados do PTC e da ACU (melhora em SLP com manutenção da SG), proporcionando economia para o sistema de saúde suplementar no horizonte de cinco anos

# Bosutinibe para tratamento de segunda linha de Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

ROL – ANS  
Março 2024

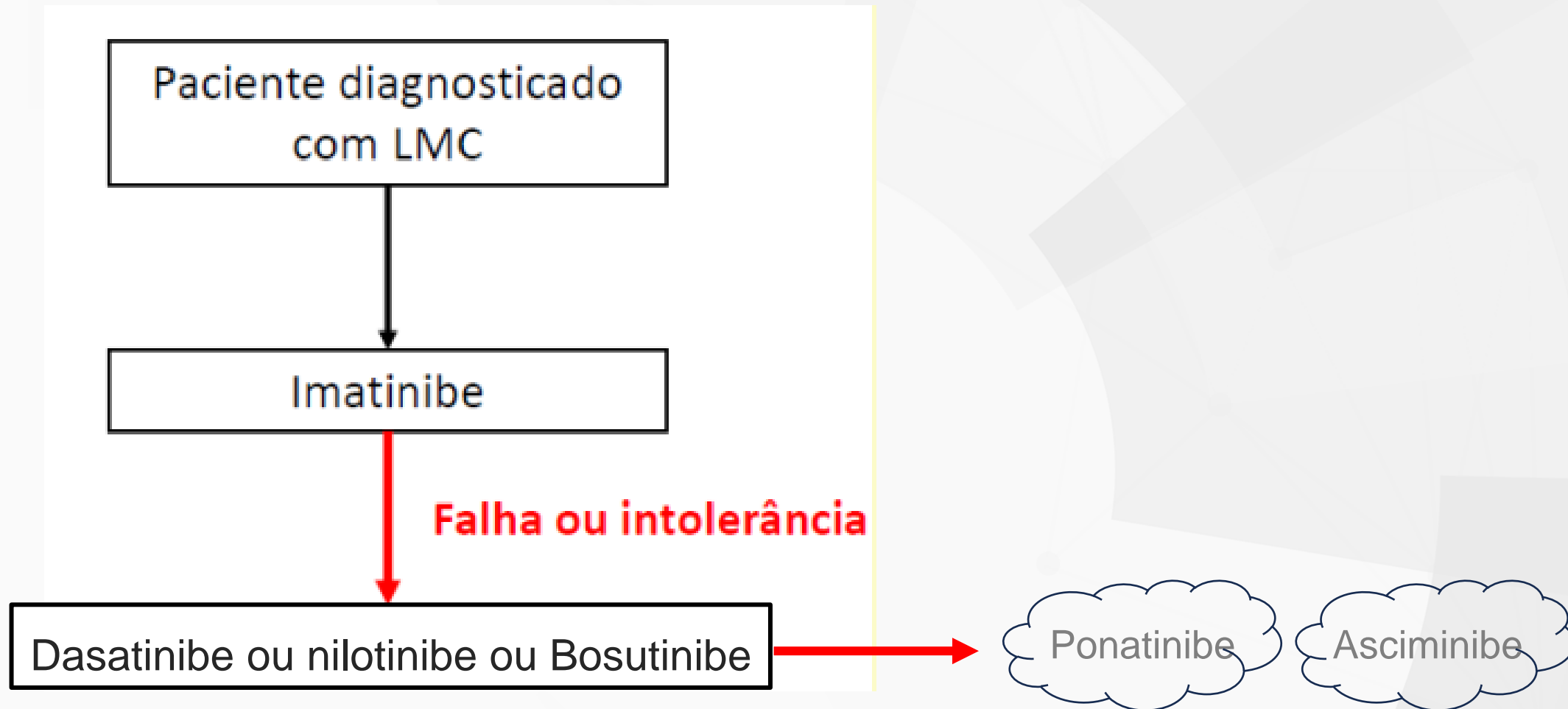
**Unimed**  
Belo Horizonte

# Declaração de possíveis conflitos de interesses

Mariana Michel Barbosa -Representante da Unimed do Brasil

Consultoria	Ministério da Saúde CCATES/UFMG CGATS/DGITS/SCTIE/MS – Fiotec CONITEC – Avaliação de Tecnologias – OPAS SCMED/ANVISA – OPAS
Financiamento para pesquisa	CNPq/MS- Revisão sistemática sobre a custo-efetividade da atenção domiciliar. CAPES– Caracterização do acesso aos medicamentos no estado de minas gerais: uma análise dos serviços farmacêuticos
Palestras e conferências	Nenhum
Outras fontes de remuneração	UNIMED Belo Horizonte Tutora em ATS do HAOC via PROADI - MS

# Tratamento atual da LMC na ANS



# Estudos enviados pelo solicitante

	Autor e ano	Tipo de estudo	Droga estudada
1.	Cortes et al., 2011	Ensaio clínico fase I/II (acompanhamento 24 semanas)	Bosutinibe
2.	<b>Cortes et al., 2019</b>	<b>MAIC (<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>)</b>	<b>Bosutinibe, dasatinibe, nilotinibe</b>
3.	<b>Gambacorti-Passerini et al., 2014</b>	<b>Ensaio Clínico, Fase I/II (acompanhamento 24 meses)</b>	<b>Bosutinibe</b>
4.	<b>Gambacorti-Passerini et al., 2018</b>	<b>Ensaio Clínico, Fase I/II (acompanhamento 60 meses)</b>	<b>Bosutinibe</b>
5.	Giles et al., 2013	Ensaio clínico fase II (acompanhamento 48 meses)	Nilotinibe
6.	Kantarjian et al., 2011	Ensaio Clínico fase II (acompanhamento 24 meses)	Nilotinibe
7.	Shah et al., 2008	Ensaio Clínico Fase III <i>open-label</i>	Imatinibe
8.	Shah et al., 2014	Ensaio Clínico Fase III <i>open-label</i> (acompanhamento 6 anos)	Dasatinibe
9.	Shah et al., 2016	Ensaio clínico fase III (acompanhamento 7 anos)	Dasatinibe

**Ensaaios clínicos sem comparadores**



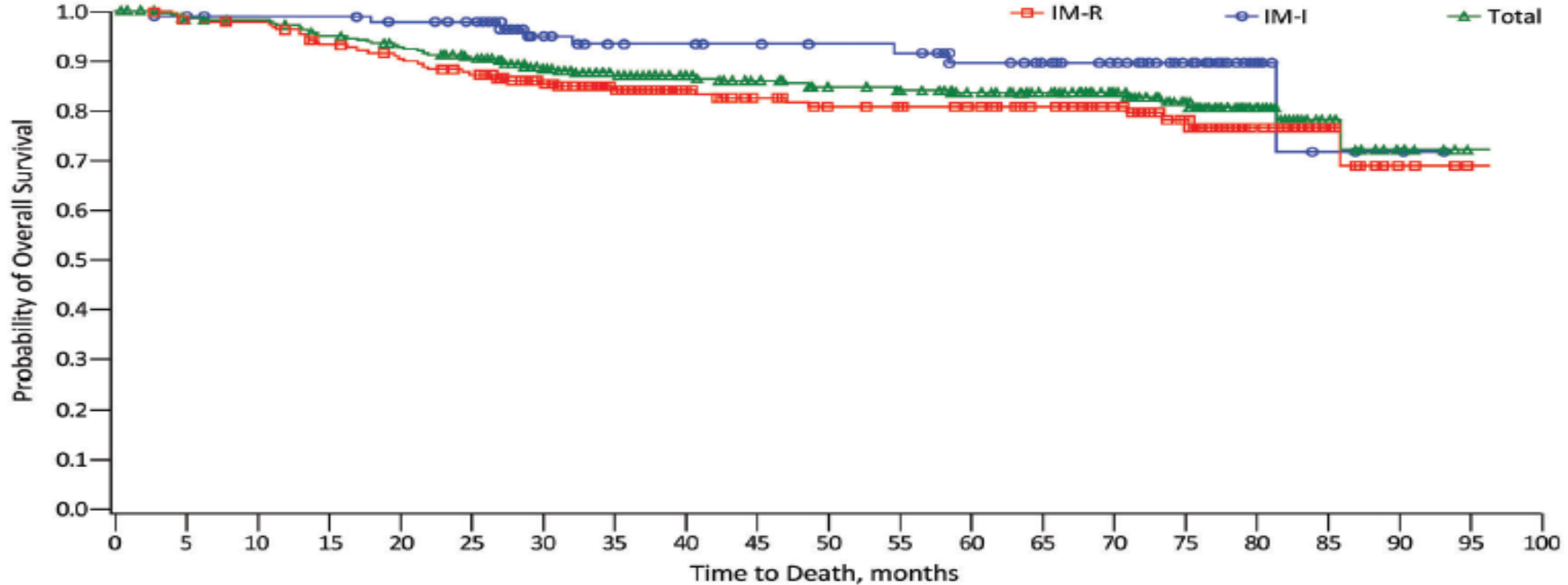
# Estudo pivotal: eficácia e segurança do Bosutinibe

288  
pacientes

200 resistentes a imatinibe

88 intolerante ao imatinibe

Mediana de 25,6 meses  
de tratamento em 5 anos



# Estudo pivotal: eficácia e segurança do Bosutinibe

Event, n (%)	Imatinib-resistant (n = 200)		Imatinib-intolerant (n = 88)		Total (n = 288)	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
<b>Nonhematologic TEAEs<sup>a</sup></b>						
Diarrhea	168 (84)	17 (9)	75 (85)	11 (13)	183 (63)	28 (10)
Nausea	84 (42)	0	45 (51)	4 (5)	129 (44)	4 (1)
Vomiting	70 (35)	3 (2)	36 (41)	8 (9)	106 (37)	11 (4)
Rash	63 (32)	17 (9)	36 (41)	10 (11)	99 (34)	27 (10)
Pyrexia	54 (27)	1 (1)	14 (16)	0	68 (24)	1 (<1)
Abdominal pain	45 (23)	2 (1)	22 (25)	2 (2)	67 (23)	4 (1)
Fatigue	45 (23)	1 (1)	22 (25)	2 (2)	67 (23)	3 (1)
Elevated ALT	41 (21)	13 (7)	21 (24)	8 (9)	62 (22)	21 (7)
Upper abdominal pain	40 (20)	1 (1)	17 (19)	0	57 (20)	1 (<1)
Cough	44 (22)	1 (1)	13 (15)	0	57 (20)	1 (<1)
Elevated AST	36 (18)	6 (3)	18 (21)	5 (6)	54 (19)	11 (4)
Headache	30 (15)	0	18 (21)	0	48 (17)	0
Arthralgia	27 (14)	0	13 (15)	1 (1)	40 (14)	1 (<1)
Decreased appetite	27 (14)	2 (1)	13 (15)	0	40 (14)	2 (1)
Asthenia	22 (11)	5 (3)	14 (16)	0	36 (13)	5 (2)
Back pain	16 (8)	0	17 (19)	0	33 (12)	0
Nasopharyngitis	24 (12)	0	12 (14)	0	36 (13)	0
Constipation	18 (9)	0	15 (17)	1 (1)	33 (12)	1 (<1)
Oropharyngeal pain	22 (11)	0	8 (9)	0	30 (10)	0
<b>Hematologic laboratory abnormalities<sup>b</sup></b>						
Thrombocytopenia	131 (66)	42 (21)	62 (70)	28 (32)	193 (67)	70 (24)
Anemia	182 (91)	23 (12)	76 (86)	16 (18)	258 (90)	16 (6)
Leukopenia	101 (51)	14 (7)	46 (52)	9 (10)	157 (55)	23 (8)
Neutropenia	97 (49)	28 (14)	45 (51)	21 (24)	142 (50)	66 (23)
<b>Nonhematologic laboratory abnormalities<sup>b</sup></b>						
Elevated ALT	110 (55)	20 (10)	58 (66)	10 (11)	168 (58)	30 (10)
Elevated AST	97 (49)	7 (4)	48 (55)	6 (7)	145 (50)	13 (5)
Hypophosphatemia	89 (45)	19 (10)	36 (41)	6 (7)	125 (43)	25 (9)
Hypocalcemia	82 (41)	5 (3)	41 (47)	6 (7)	123 (43)	11 (4)
Hyperglycemia	85 (43)	4 (2)	27 (31)	4 (5)	112 (39)	8 (3)
Elevated creatinine	74 (37)	2 (1)	36 (41)	0	110 (38)	2 (1)
Elevated alkaline phosphatase	69 (35)	0	35 (40)	0	104 (36)	0
Low bicarbonate	58 (29)	0	30 (34)	1 (1)	88 (31)	1 (<1)
Elevated lipase	52 (26)	16 (8)	31 (35)	8 (9)	83 (29)	24 (8)
Hypermagnesemia	50 (25)	15 (8)	27 (31)	18 (21)	77 (27)	33 (12)

Diarreia: 84%

Trombocitopenia: 67%  
Anemia: 90%

74% dos participantes interromperam temporariamente o medicamento

50,5% dos participantes reduziram a dose

Em 5 anos, 59,4% dos participantes descontinuaram o bosutinibe, sendo os principais motivos, a falta de eficácia (17%) e EA (23%)

Atividade  
Acesso Confiável

**Unimed**  
Belo Horizonte

# Qualidade da evidência da MAIC

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

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

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

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

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

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

**“Há importantes diferenças entre a forma como a PFS foi definida nos 3 estudos:**

- No ensaio com bosutinibe, a perda de **resposta hematológica completa** confirmada foi um pré-requisito para a progressão,
- No ensaio com dasatinibe, aplica-se a perda de **resposta hematológica completa ou a perda de resposta citogenética maior.**
- O estudo com nilotinibe listou um **critério adicional** que classificou os pacientes como progredidos quando houve a descontinuação devido à progressão (conforme avaliação do investigador).”

**“A suposta superioridade estatística do bosutinibe em termos de PFS baseia-se no pressuposto de que a própria PFS foi definida de forma semelhante em todos os ensaios e que não há grandes diferenças entre o que é entendido como PFS em um ensaio ou outro, diferenças que de outra forma influenciariam Taxas de PFS. (...) Esses achados devem ser interpretados com Cuidado.”**

**“Embora tenhamos feito um esforço para reponderar todas as características basais relatadas clinicamente relevantes consideradas como modificadoras do efeito do tratamento ou preditores de resultado, isso não foi feito para todas as características basais que foram relatadas nos ensaios.”**

# MAIC

## População da proposta da DUT

Indicação: Fases crônica, **acelerada ou blástica** mieloide/linfoide com **resistência ou intolerância ao tratamento anterior incluindo imatinibe**.

## População alvo da MAIC

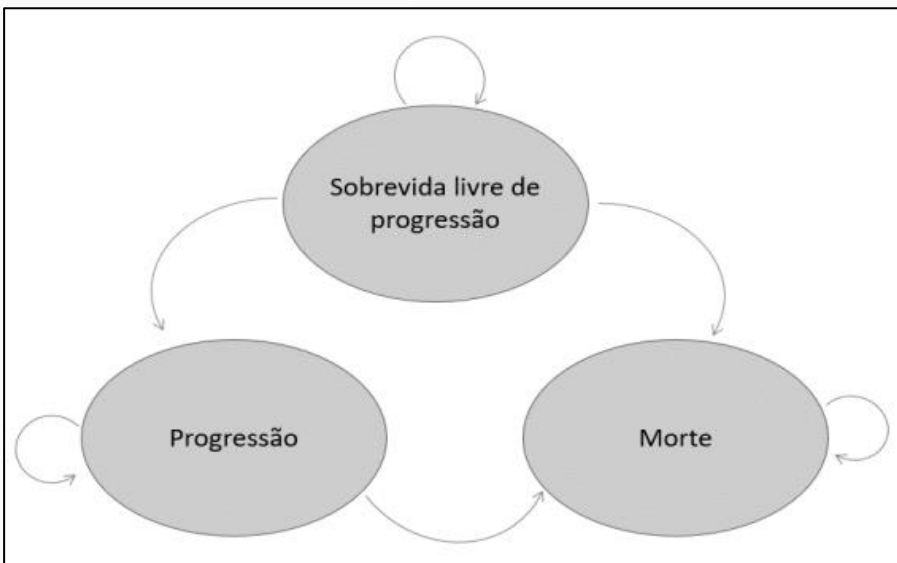
### No caso da comparação de bosutinibe com dasatinibe

LMC Ph+ na FC com idade mediana de 56 anos, com 50% de homens, 55 meses de duração da LMC desde o diagnóstico, 6% de transplante prévio de medula óssea, e proporção entre resistência e intolerância ao imatinibe de 74%.

### No caso da comparação de bosutinibe com nilotinibe

LMC Ph+ na FC com idade mediana de 58 anos, com 58 meses de duração da LMC desde o diagnóstico, e proporção entre resistência e intolerância ao imatinibe de 70%.

# Avaliação de eficiência



Volume 13 • Number 1 • 2010  
VALUE IN HEALTH

## A Multinational Study of Health State Preference Values Associated with Chronic Myelogenous Leukemia

Shelagh M. Szabo, MSc,<sup>1</sup> Adrian R. Levy, PhD,<sup>1,2</sup> Catherine Davis, PharmD,<sup>3</sup> Tessa L. Holyoake, MD, PhD,<sup>4</sup> Jorge Cortes, MD<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Oxford Outcomes Ltd, Vancouver, BC, Canada; <sup>2</sup>University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; <sup>3</sup>Bristol-Myers Squibb, Wallingford CT, USA; <sup>4</sup>University of Glasgow, Glasgow, UK; <sup>5</sup>MD Anderson Cancer Centre, Houston, TX, USA

### Chronic phase responding to treatment

- I have recently been diagnosed with a serious health condition and have started receiving treatment. My doctor told me that my treatment is working. This has relieved my anxiety but I worry about having a serious health condition.
- I am able to continue with my work and daily activities.
- I need blood tests at the hospital approximately every 3 months and bone marrow is taken for examination every 6 months. This test is painful and I am in discomfort for a few days afterwards.

Foi presumido que pacientes em SLP têm a mesma utilidade de pacientes em LMC Ph+ na FC com resposta (0,840).

# Avaliação de eficiência

Para os medicamentos com múltiplos fabricantes, optou-se pela utilização do medicamento de referência. Não foram considerados fracionamento ou redução de doses no modelo.

**Quadro 10.** Posologia e custo do tratamento da LMC com os medicamentos utilizados no modelo.

Parâmetros	Medicamento		
	Bosutinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Concentração (mg) por comprimido	500 mg	200 mg	100 mg
Dose diária	500 mg	800 mg	100 mg
Unidades por caixa	30	112	30
Quantidade de caixas por ciclo	1,014	1,086	1,014
Preço unitário	R\$ 14.849,99	R\$ 16.060,38	<b>R\$ 10.835,77</b>
Custo por ciclo de 30,42 dias*	<b>R\$ 15.057,89</b>	<b>R\$ 17.448,46</b>	<b>R\$ 10.835,77</b>

# Avaliação de eficiência

**Quadro 16.** Resultados da análise de custo-utilidade no caso base do uso de bosutinibe em comparação com dasatinibe.

Intervenção	Custo total	Efetividade			Incremental		RCEI	
		LY	QALY	Custo	LY	QALY	LY	QALY
Dasatinibe	R\$ 984.053,33	8,99	6,78	-	-	-	-	-
Bosutinibe	R\$ 980.175,61	9,29	7,30	<del>- R\$ 3.877,72</del>	0,30	0,52	<del>Dominante</del>	<del>Dominante</del>

LY: Life years; QALY: quality-adjusted life years

## RESULTADOS - BOSUTINIBE VS. DASATINIBE

	Bosutinibe	Dasatinibe	Incremental
Custo total	R\$ 980.175,61	R\$ 722.699,62	R\$ 257.475,99
Tratamento	R\$ 746.251,09	R\$ 485.371,61	R\$ 260.879,48
Custos pré progressão	R\$ 178.271,92	R\$ 153.634,55	R\$ 24.637,37
Progressão	R\$ 47.779,00	R\$ 73.544,86	-R\$ 25.765,86
Eventos adversos / Morte	R\$ 7.873,60	R\$ 10.148,61	-R\$ 2.275,00
Anos de vida	9,29	8,99	0,30
RCEI (R\$ / anos de vida ganhos)			R\$ 855.787,44
Anos de vida ajustados por qualidade	7,30	6,78	0,52
RCUI (R\$ /AVAQ ganhos)			R\$ 491.955,35



# Avaliação de eficiência

**Quadro 7.** Participação do mercado das intervenções no tratamento da LMC Ph+ com progressão ao tratamento de segunda linha, no cenário base sem bosutinibe.

<b>Tecnologia</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>
Dasatinibe	50%	50%	50%	50%	50%
Nilotinibe	50%	50%	50%	50%	50%
Bosutinibe	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Quadro 8.** Participação do mercado das intervenções no tratamento da LMC Ph+ com progressão ao tratamento de segunda linha, no cenário base com bosutinibe.

<b>Tecnologia</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>
Dasatinibe	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%
Nilotinibe	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%
Bosutinibe	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

# Avaliação de eficiência

**Quadro 10.** Número de novos pacientes com LMC Ph+ na FC a serem tratados com as tecnologias em avaliação, no cenário-base com bosutinibe.

<b>Tecnologia</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>
Dasatinibe	52	54	55	57	59
Nilotinibe	52	54	55	57	59
Bosutinibe	52	54	55	57	59
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>161</b>	<b>166</b>	<b>171</b>	<b>176</b>

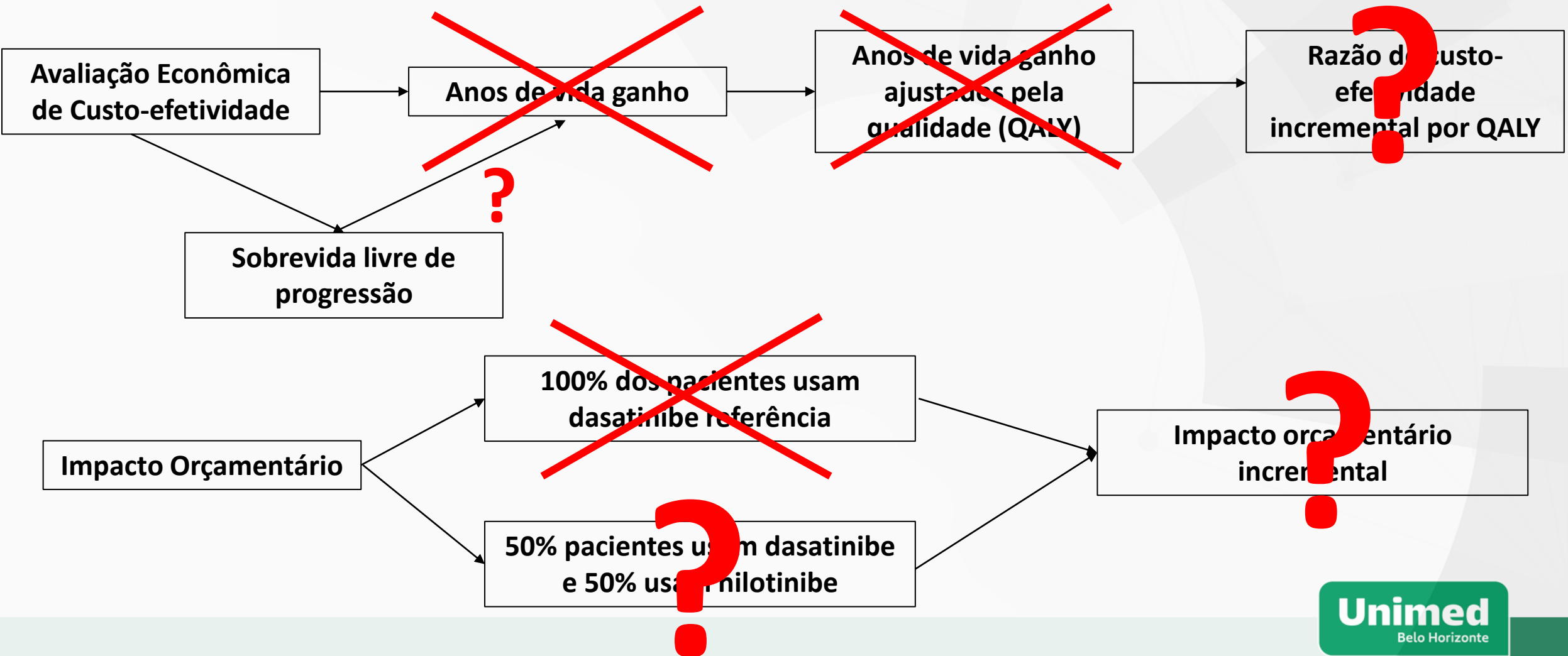
# Avaliação de eficiência

**Quadro 14.** Resultados da análise do impacto orçamentário da incorporação do bosutinibe para tratamento, em segunda linha, da LMC Ph+ FC, FA e FB, na perspectiva da saúde suplementar, em cinco anos.

Ano	Cenário sem bosutinibe	Cenário com bosutinibe	Custo incremental
<b>Total</b>	<b>R\$ 380.956.405,36</b>	<b>R\$ 375.187.386,63</b>	<b>-R\$ <del>5.769.018,73</del></b>

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - CENÁRIO COM BOSUTINIBE						
Tecnologia	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Dasatinibe	R\$ 7.268.602,69	R\$ 13.077.947,68	R\$ 18.101.361,94	R\$ 23.206.076,06	R\$ 27.777.826,71	R\$ 89.431.815,08
Nilotinibe	R\$ 10.553.263,37	R\$ 18.670.431,45	R\$ 25.487.830,50	R\$ 32.402.097,96	R\$ 38.475.030,30	R\$ 125.588.653,59
Bosutinibe (TOTAL)	R\$ 9.584.385,19	R\$ 17.544.751,84	R\$ 24.511.515,51	R\$ 31.596.112,03	R\$ 37.979.685,16	R\$ 121.216.449,73
<b>Total</b>	<b>R\$ 27.406.251,25</b>	<b>R\$ 49.293.130,97</b>	<b>R\$ 68.100.707,95</b>	<b>R\$ 87.204.286,05</b>	<b>R\$ 104.232.542,17</b>	<b>R\$ 336.236.918,39</b>
<b>Impacto Orçamentário incremental</b>	<b>R\$ 673.452,16</b>	<b>R\$ 1.670.562,28</b>	<b>R\$ 2.716.919,29</b>	<b>R\$ 3.792.025,02</b>	<b>R\$ 4.853.256,65</b>	<b>R\$ 13.706.215,39</b>

# Avaliação de eficiência



# Agências Internacionais

## 1 Recommendations

1.1 Bosutinib is recommended as an option, within its marketing authorisation, for chronic, accelerated and blast phase Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia in adults, when:

- they have previously had 1 or more tyrosine kinase inhibitor and
- imatinib, nilotinib and dasatinib are not appropriate and
- the company provides bosutinib with the discount agreed in the patient access scheme (as revised in 2016).



This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of bosutinib. This advice is contingent upon the continuing availability of the patient access scheme in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.



- Costs: PAG also noted that with the introduction of generic imatinib, the price of dasatinib and nilotinib has also shifted in some instances, which would have an impact on the incremental costs of bosutinib.

At the list price, bosutinib costs \$36.59 per 100mg tablet or \$146.34 per 500mg tablet. At the recommended daily dose of 500mg for all phases (CP, AP, BP), bosutinib costs \$146.34 per day and \$4097.52 per 28 day course. Depending on the combination of tablets used to provide a 500mg dose (5 x 100mg or 1 x 500mg), the price of bosutinib may be as high as \$182.95 per day and \$5122.60 per 28 day course.

At the recommended dose of 500mg for all phases (CP, AP, BP), and using the confidential price, bosutinib costs \$ [redacted] per day and \$ [redacted] per 28-day course. *(The cost of bosutinib is based on a confidential price submitted by the manufacturer and cannot be disclosed to the public according to the pCODR Disclosure of Information guidelines.)*

**Todas limitam a recomendação a negociação de preço**



NÃO SE TRATA DE UMA POPULAÇÃO DESASSISTIDA.



AUSÊNCIA DE ESTUDOS COMPARATIVOS DIRETOS ENTRE AS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS.



A MAIC NÃO APRESENTA A POPULAÇÃO DA PROPOSTA DE DUT.



A MAIC NÃO ANALISOU DESFECHOS DE SEGURANÇA.



TODOS OS DESFECHOS APRESENTARAM QUALIDADE DE EVIDÊNCIA MUITO BAIXA.



DADOS ECONÔMICOS INCERTOS, COM POSSIBILIDADE DE AUMENTO DE CUSTOS.



TODAS AS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS INCORPORARAM COM RESTRIÇÕES E MEDIANTE NEGOCIAÇÃO DE PREÇOS, O QUE NÃO REFLETE A REALIDADE DA ANS.

# Recomendação

**Desfavorável à inclusão do bosutinibe, uma vez que não se trata de uma população desassistida, a MAIC tem qualidade muito baixa e não avaliou desfechos de segurança, e a sua inclusão pode ocasionar aumento de custos ao Sistema.**

The logo for Unimed Belo Horizonte is centered on a background of overlapping green geometric shapes. The word "Unimed" is written in a bold, white, sans-serif font, and "Belo Horizonte" is written in a smaller, white, sans-serif font directly below it. The entire logo is contained within a white rounded rectangular border.

**Unimed**  
Belo Horizonte





UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

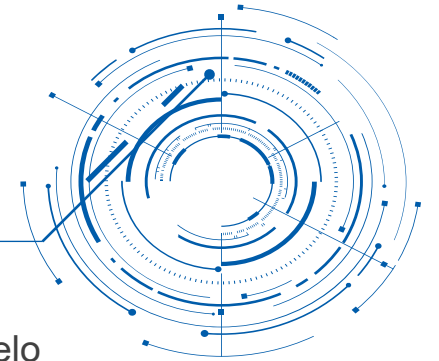
janeiro/2024



*Confederação Nacional da Indústria*

**PELO FUTURO DA INDÚSTRIA**

# Análise do PTC



UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

## Justificativa do proponente

1. A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia que acomete a medula óssea e causa a multiplicação de leucócitos anormais devido a uma alteração no DNA.
2. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o Brasil deverá registrar em torno de 11.540 novos casos de leucemia entre 2023 e 2025, sendo que cerca de 15% desses podem corresponder a LMC.
3. Ainda que o imatinibe em primeira linha terapêutica tenha modificado a história natural da LMC, uma fração de pacientes irá apresentar progressão da doença, necessitando de tratamento de segunda linha.
4. Indicação: bosutinibe para o tratamento, **em segunda linha**, de pacientes com LMC com cromossomo Philadelphia positivo (Ph+) na fase crônica, fase acelerada ou blástica (FC, FA ou FB).

# Análise do PTC

UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

## Pergunta PICO

**P** – Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica Ph+ na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe (isto é, na segunda linha de tratamento)

**I** – Bosutinibe em monoterapia

**C** – Dasatinibe ou nilotinibe

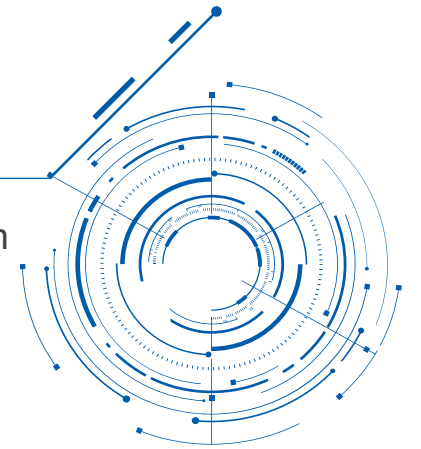
**O** – **Desfechos:**

Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão; Sobrevida livre de eventos;

Resposta molecular maior

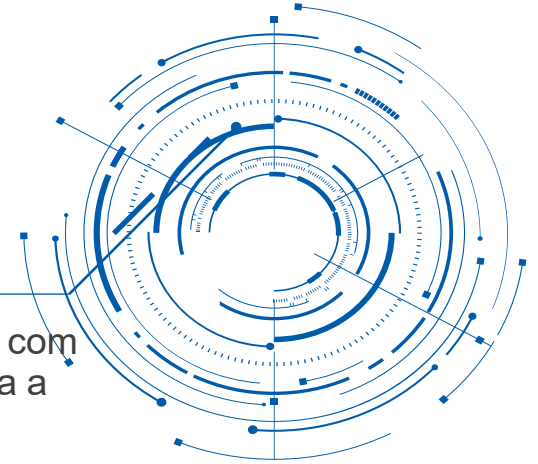
Secundários: Resposta citogenética completa; Resposta citogenética maior; Eventos adversos gerais ou emergentes do tratamento; Eventos adversos graves

**Desenho de estudo:** Estudos secundários: Revisão sistemática (com ou sem meta-análise em pares ou por comparação indireta, como a ajustada por correspondência) de ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas comparativas). Estudos primários: Ensaios clínicos randomizados; • Estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas comparativas)

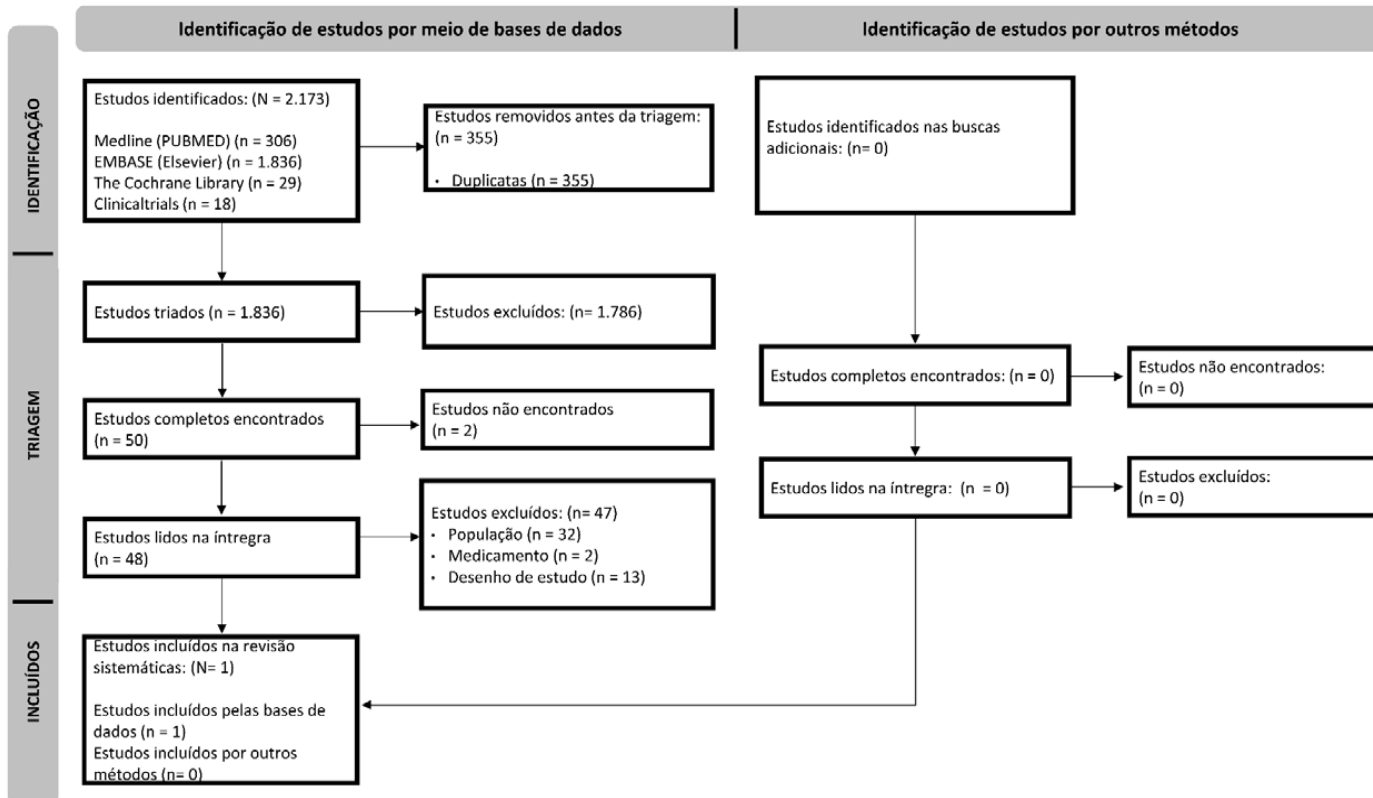


Através da pergunta PICO é possível depreender que o proponente compara duas intervenções considerando todos os pacientes com LMC, visando inclusão de tecnologia como segunda linha.

# Análise do PTC

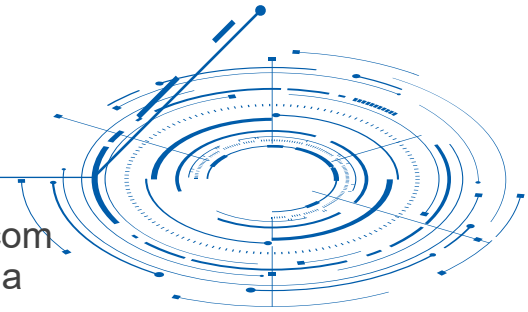


UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe



48 publicações foram avaliadas para elegibilidade por textos completos na fase 2, sendo que ao final foi incluído no PTC, apenas um estudo (uma publicação), sendo este uma revisão sistemática com MAIC publicada por Cortes et al., (2019)

# Análise do PTC



UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

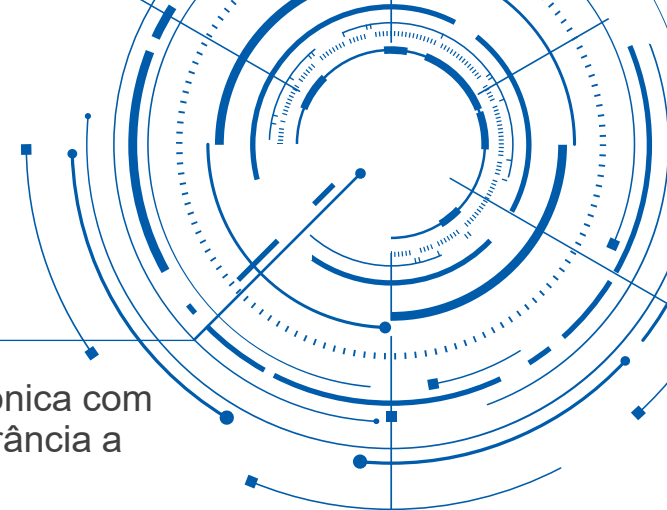
Cortes JE et al. Matching-adjusted indirect comparison of bosutinib, dasatinib and nilotinib effect on survival and major cytogenetic response in treatment of second-line chronic phase chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(9):1615–22..

1. Revisão sistemática com MAIC (“*Matching Adjusted Indirect Comparisons*”)
2. Incluiu três ensaios clínicos (61–63) com um total de 776 participantes (dasatinibe n = 167, nilotinibe n = 321 e bosutinibe n = 288)
3. Apenas as características da doença e da linha de base que foram estatisticamente significativas no nível de 20% ou 25% e/ou que foram consideradas clinicamente significativas foram incluídas no pareamento, buscando ponderar a correspondência com as características basais médias e variâncias disponíveis nos estudos.
4. A revisão sistemática com MAIC priorizou os seguintes desfechos primários: SG, SLP e RCM. A SG e a SLP foram comparados em um período de acompanhamento de oito anos para bosutinibe, seis anos para dasatinibe e quatro anos para nilotinibe. As taxas de RCM foram comparadas por 24 meses.

# Análise do PTC

UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

Cortes JE 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):1615–22..



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

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo	Número de participantes (Número de estudos incluídos)	População	Tecnologias avaliadas				
				Dasatinibe (100 mg uma vez ao dia)	Nilotinibe (400 mg duas vezes ao dia)	Bosutinibe (500 mg uma vez ao dia)		
			Características dos participantes			Sem pareamento	Com pareamento – bosutinibe vs. dasatinibe	Com pareamento – bosutinibe vs. nilotinibe
Cortes <i>et al.</i> , (2019) (60)	Revisão sistemática com <i>Matching- adjusted indirect comparison</i>	776 (três estudos) (61–63)*	Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica, em fase crônica com cromossomo Philadelphia positivo resistentes ou intolerantes a imatinibe, em segunda linha de tratamento					
			Mediana de idade (anos)	56	58	53	56	58
			Homens (%)	50%	-	52%	50%	-
			Duração da doença (meses)	55	58	47	55	58
			Transplante prévio de células tronco (%)	6%	-	3%	6%	-
Resistência a imatinibe	74%	70%	69%	74%	70%			

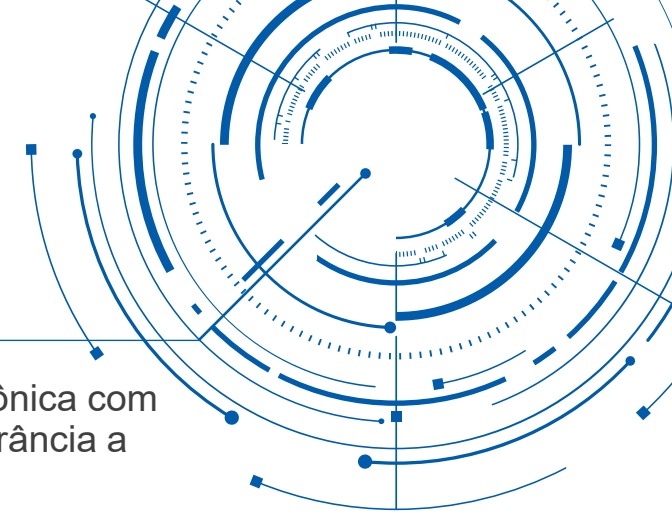
Fonte: Adaptado do estudo de Cortes *et al.*, (2019) (60).

\*Referências dos 3 estudos: bosutinibe (48,63,67), dasatinibe (62,64,65), nilotinibe (61,66)

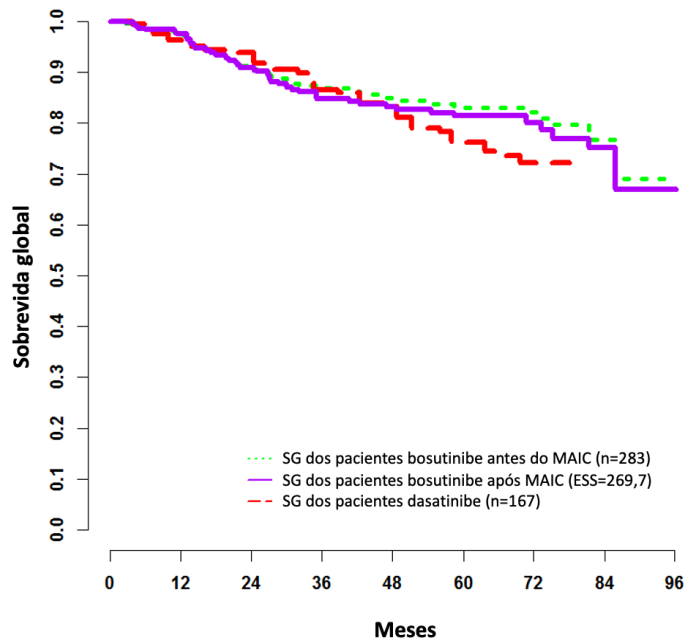
# Análise do PTC

UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

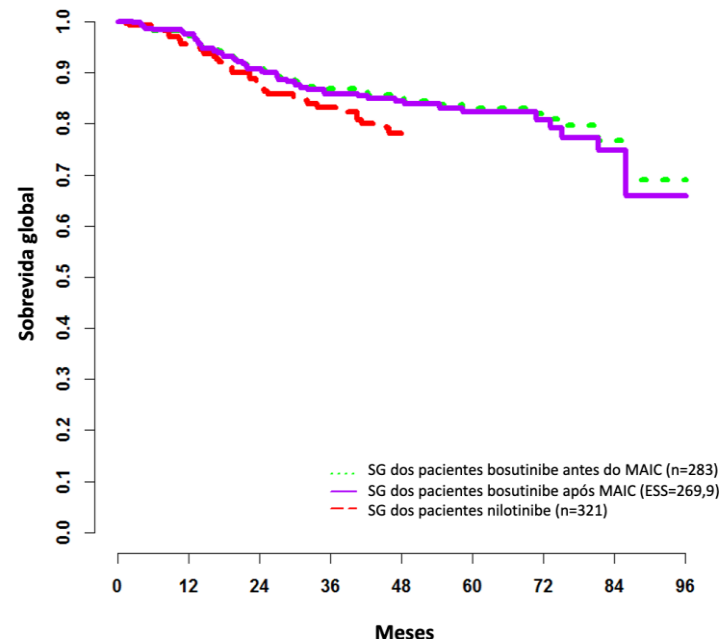
Cortes JE et al. Matching-adjusted indirect comparison of bosutinib, dasatinib and nilotinib effect on survival and major cytogenetic response in treatment of second-line chronic phase chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(9):1615–22..



Sobrevida global bosutinibe vs. dasatinibe



Sobrevida global bosutinibe vs. nilotinibe

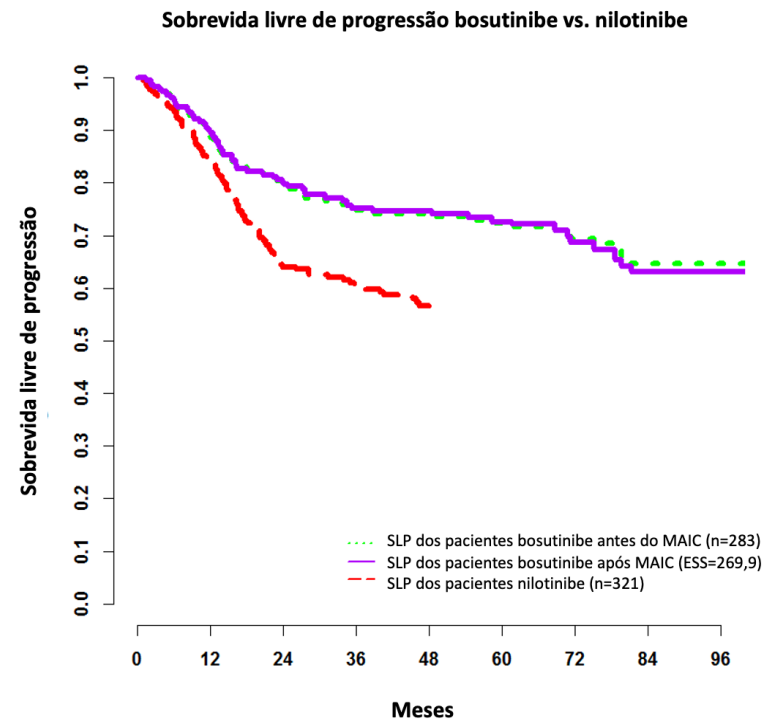
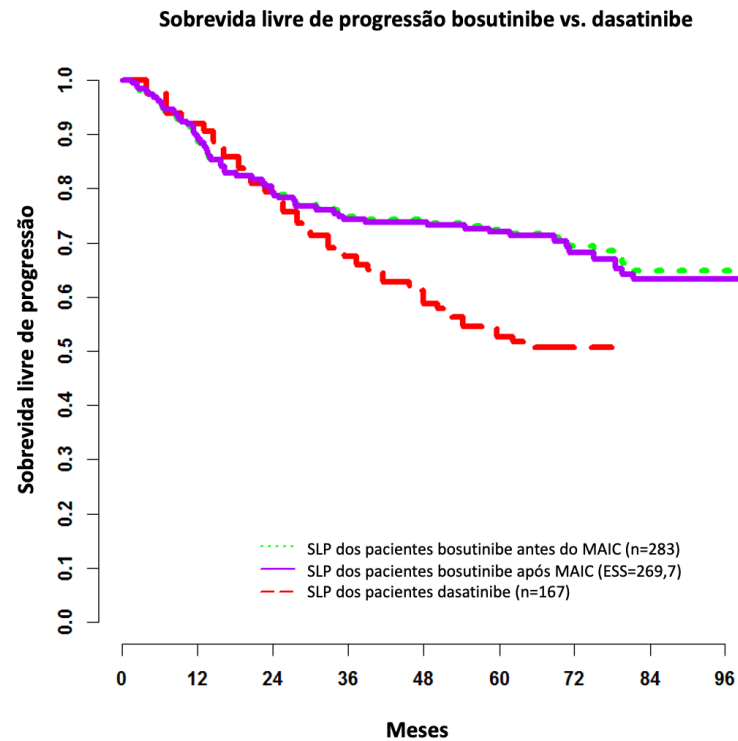
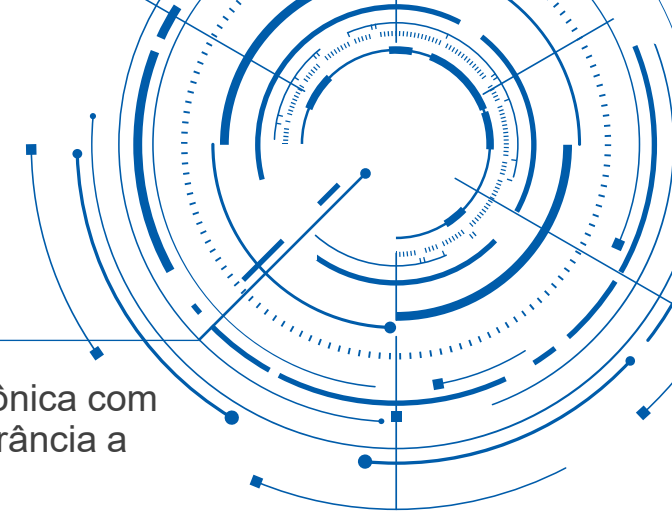


1. Para o desfecho SG, a comparação entre bosutinibe vs. dasatinibe forneceu um HR: 0,82 (IC95%: 0,54-1,26), indicando que não houve diferença estatisticamente significativa ou clínica entre os grupos
2. Evidência GRADE – Muito Baixa

# Análise do PTC

UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

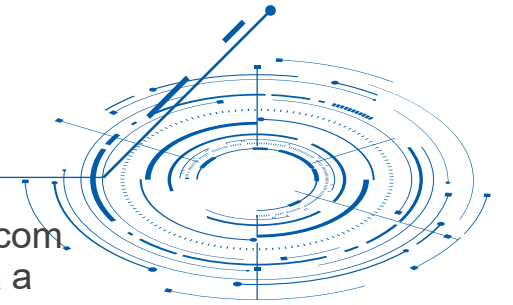
Cortes JE et al. Matching-adjusted indirect comparison of bosutinib, dasatinib and nilotinib effect on survival and major cytogenetic response in treatment of second-line chronic phase chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(9):1615–22..



1. Para o desfecho SLP, a comparação entre bosutinibe e nilotinibe forneceu um HR: 0,54 (IC95%: 0,38-0,76); portanto, favorecendo bosutinibe com significância estatística e clínica
2. Evidência GRADE – Muito Baixa



# Análise do PTC

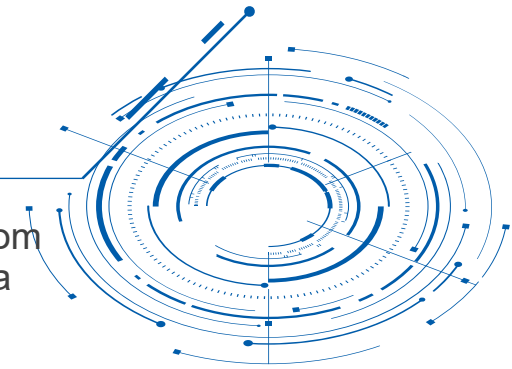


UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

Cortes JE 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):1615–22..

1. Evidência para o desfecho livre de Progressão e não para os outros desfechos
2. Recomendação favorável baseado na similaridade do comportamento do fármaco aos outros dois já aprovados

# Análise do Impacto orçamentário (AIO)



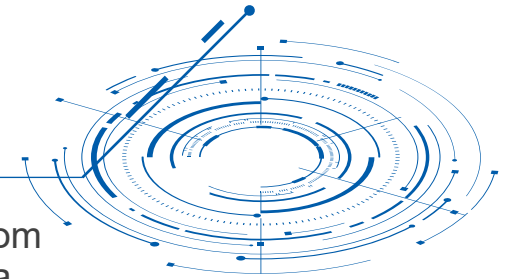
UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

Quadro 4. Estimativa de homens e mulheres diagnosticados com leucemia e com cobertura de planos de saúde no país.

Ano	Pessoas do sexo masculino cobertas por planos de saúde	Pessoas do sexo feminino cobertas por planos de saúde	Casos de leucemia em homens	Casos de leucemia em mulheres	Total de casos de leucemia para tratamento
2024	24.285.294	27.606.360	1.433	1.320	2.752
2025	24.999.282	28.417.987	1.475	1.358	2.833
2026	25.734.260	29.253.475	1.518	1.398	2.917
2027	26.490.848	30.113.528	1.563	1.439	3.002
2028	27.269.679	30.998.865	1.609	1.482	3.091

1. População-alvo derivada da revisão sistemática com MAIC conduzida por Cortes et al(2019) –
  - a) Dasatinibe - idade mediana de 56 anos, com 50% de homens, 55 meses de duração da LMC desde o diagnóstico, e 6% de transplante prévio de medula óssea
  - b) Nilotinibe, a idade mediana foi 58 anos, com 58 meses de duração da LMC desde o diagnóstico
2. Percentual de pacientes com LMC que progridem para 2ª linha de tratamento – 38,8%
3. Assumpção de que o Bosutinibe terá 33,3% da participação de mercado sobre o número de pacientes novos por ano (2024 – 157 até 2028 – 176)
4. Horizonte temporal – 5 anos

# Análise do Impacto orçamentário (AIO)



UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

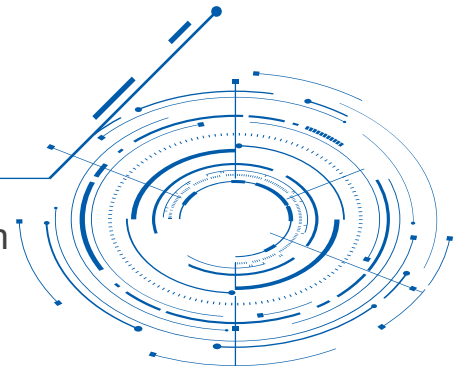
**Quadro 14.** Resultados da análise do impacto orçamentário da incorporação do bosutinibe para tratamento, em segunda linha, da LMC Ph+ FC, FA e FB, na perspectiva da saúde suplementar, em cinco anos.

Ano	Cenário sem bosutinibe	Cenário com bosutinibe	Custo incremental
2024	R\$ 31.610.141,66	R\$ 30.657.812,96	-R\$ 952.328,70
2025	R\$ 56.329.009,03	R\$ 55.097.424,53	-R\$ 1.231.584,50
2026	R\$ 77.263.558,76	R\$ 76.020.554,68	-R\$ 1.243.004,08
2027	R\$ 98.506.132,91	R\$ 97.266.867,30	-R\$ 1.239.265,60
2028	R\$ 117.247.563,00	R\$ 116.144.727,16	-R\$ 1.102.835,84
<b>Total</b>	<b>R\$ 380.956.405,36</b>	<b>R\$ 375.187.386,63</b>	<b>-R\$ 5.769.018,73</b>

1. Incorporação representaria economia de R\$ 5.769.018,73 no horizonte de 5 anos

# Avaliação econômica em saúde (AES)

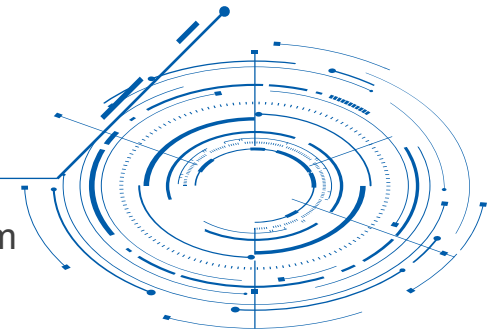
UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe



1. Estudo de custo utilidade utilizando modelo de sobrevivência particionada no horizonte temporal de 20 anos
2. O tratamento em segunda linha dos pacientes com LMC Ph+ FC, FA e FB com bosutinibe resultou em um ganho de 0,52 QALY (7,30 vs. 6,78) e 0,30 LY (9,29 vs. 8,99) na comparação com dasatinibe. Na comparação com nilotinibe, a efetividade incremental com bosutinibe foi de 1,01 QALY (7,35 vs. 6,35) e 0,73 LY (9,33 vs. 8,60). No caso da comparação com dasatinibe, o benefício clínico observado foi acompanhado por menores custos (- R\$ 3.877,72) com o uso de bosutinibe, que foi, portanto, considerado dominante nesta comparação. Na análise do bosutinibe vs. nilotinibe, o benefício clínico foi acompanhado de custos incrementais totais de R\$ 48.974,75, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental estimada de R\$ 48.564,01 por QALYs ganhos e de R\$ 67.379,87 para cada LYs

# Recomendação

UAT 123 – Bosutinibe (Bosulif®) para o tratamento de segunda linha de pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Philadelphia positivo na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe



1. Considerando que apesar da qualidade da evidência (GRADE) ser “Muito Baixa”, a tecnologia traz aumento de SLP em comparação aos dois outros medicamentos utilizados para tratamento de LMC 2ª linha
2. A análise de impacto orçamentário apresenta-se favorável ao cenário de coexistência com os outros dois comparadores
3. A análise de estimativa econômica é complexa, podendo ser inexata frente à incerteza da evidência, mas adequada frente ao que está disponível

Recomendação - **Favorável**



## Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

*Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes*  
Coordenador

*Prof. Dr. Antonio Pazin-Filho*

*Dr. Rildo Pinto da Silva*

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP



*Confederação Nacional da Indústria*

**PELO FUTURO DA INDÚSTRIA**

**UAT 123**

**BOSUTINIBE PARA O TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM CROMOSSOMO PHILADELPHIA POSITIVO NA FASE CRÔNICA, FASE ACELERADA OU FASE BLÁSTICA, COM RESISTÊNCIA OU INTOLERÂNCIA A PELO MENOS UMA TERAPIA PRÉVIA, INCLUINDO IMATINIBE**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC**

**27ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**20/03/2024**



- **Protocolo:** 2023.2.000173
- **Proponente:** WYETH INDUSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 123
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Bosutinibe
- **Indicação de uso:** Tratamento, em segunda linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) na fase crônica (FC), fase acelerada (FA) ou fase blástica (FB) com resistência ou intolerância à terapia anterior, incluindo imatinibe
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol :** Dasatinibe e Nilotinibe

**O bosutinibe é eficaz e seguro para o tratamento em segunda linha de pacientes com LMC Ph+ na FC, FA ou FB e com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe, quando comparado ao dasatinibe ou nilotinibe?**

<b>P (população)</b>	Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica Ph+ na fase crônica, fase acelerada ou fase blástica, com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe
<b>I (intervenção)</b>	Bosutinibe em monoterapia
<b>C (comparadores)</b>	Dasatinibe ou nilotinibe
<b>O (desfecho)</b>	<b>Desfechos primários:</b> Sobrevida global (SG); Sobrevida livre de progressão (SLP); Eventos adversos (EA) graves <b>Desfechos secundários:</b> Resposta molecular maior (RMM); Resposta citogenética maior (RCM); Resposta citogenética completa (RCC) Sobrevida livre de eventos (SLE); EA gerais ou emergentes do tratamento; Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)
<b>T (tipos de estudos)</b>	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) Ensaio clínico

As evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do bosutinibe para o tratamento em segunda linha de pacientes adultos com LMC PH+, com resistência ou intolerância ao imatinibe, foram provenientes de:

- ✓ **Revisão sistemática com *Matching Adjusted Indirect Comparisons* (MAIC) – Cortes *et al.* (2019) e**
- ✓ **Dois ensaios clínicos de braço único (Study 200/ NCT00261846 e o NCT00811070)**

# CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS (ensaios clínicos)

Estudo	Desenho	População <sup>1</sup>	Medicamento <sup>o1</sup>	Desfechos <sup>1</sup>	Seguimento (anos)	Financiamento
NCT00261846	EC de braço único, aberto, fase I/II	<p>Pacientes adultos com LMC Ph+ na FC, FB ou FA e com resistência ou intolerância ao imatinibe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(FC: n= 288 tratados em 2ª linha com bosutinibe;</li> <li>FA: n= 79, sendo 49 tratados em 2ª linha com bosutinibe<sup>2</sup>;</li> <li>FB: n=64, sendo 36 tratados em 2ª linha com bosutinibe<sup>2</sup>)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade em anos (mediana): 53 (FC), 51 (FA); 47 (FB)</li> <li>Sexo masculino: 53% (FC); 56% (FA); 66% (FB)</li> <li>Duração da doença em anos (mediana): 3,6 (FC); 5,6 (FA); 3,3 (FB)</li> <li>Transplante prévio de células tronco: 3% (FC); 9% (FA); 6% (FB)</li> <li>Resistência a imatinibe: 69% (FC); 86% (FA); 84% (FB)</li> </ul>	<p>Bosutinibe</p> <p>(500 mg/ 1x dia)</p>	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCM</li> </ul> <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RMM</li> <li>• RCC</li> <li>• SG</li> <li>• SLP</li> <li>• EA</li> </ul> <p><i>Exploratório</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QVRS</li> </ul>	8	Pfizer
NCT00811070	EC de braço único, aberto, fase I/II	<p>Pacientes japoneses adultos com LMC Ph+ na FC, FB ou FA e com resistência ou intolerância ao imatinibe</p> <p>(FC: n= 28 tratados em 2ª linha com bosutinibe<sup>3</sup>;</p> <p>FB+FA: n=7 tratados em 2ª linha com bosutinibe<sup>3</sup>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade em anos (mediana): 57 (FC) e 66 (FB/FA)</li> <li>Sexo masculino: 57% (FC) e 86% (FB/FA)</li> <li>Transplante prévio de células tronco: 0 (FC, FA, FB)</li> <li>Resistência a imatinibe: 14% (FC) e 86% (FB/FA) <sup>5</sup></li> </ul>	<p>Bosutinibe</p> <p>(500 mg/ 1x dia)</p>	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCM</li> </ul> <p><i>Secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RMM</li> <li>• RCC</li> <li>• SG</li> <li>• SLP</li> <li>• EA</li> </ul>	8	Pfizer

# CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Características da revisão sistemática incluída na análise do PARECERISTA.

Estudo	Desenho	População	Medicamentos	Desfechos	Crítérios de elegibilidade	Estudos primários incluídos na RS
Cortes et al. (2019)	Revisão sistemática com MAIC <sup>1</sup>	Pacientes com LMC em FC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dasatinibe (100 mg/ 1x dia)</li> <li>• Nilotinibe (400 mg/ 2x dia)</li> <li>• Bosutinibe (500 mg/ 1x dia)</li> </ul>	<i>Primários:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SG</li> <li>• SLP</li> <li>• RCM (em 2 anos)</li> </ul>	Ensaio clínico compreendendo o tratamento de segunda linha de pacientes com LCM em FC, com ≥3 anos de seguimento – período adotado tendo em vista o objetivo de comparar a eficácia das diferentes alternativas terapêuticas ao longo do tempo. Foram consideradas os medicamentos e respectivas doses atualmente aprovados pelo FDA.	<i>Dasatinibe:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NCT00123474/ CA180</li> </ul> <i>Nilotinibe:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NCT00109707</li> </ul> <i>Bosutinibe:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NCT00261846</li> </ul>

FC: fase crônica; FDA: *United States Food and Drug Administration*; LMC: leucemia mieloide crônica; MAIC: *matching adjusted indirect comparison* – comparação indireta ajustada por correspondência; RCM: Resposta citogenética maior; SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão.

<sup>1</sup> A MAIC levou em consideração as características da doença e da linha de base estatisticamente significativas no nível de 20% ou 25% e/ou clinicamente significativas (idade, sexo, duração da doença, transplante prévio de células tronco e resistência prévia a imatinibe), buscando ponderar a correspondência com as características basais médias e variâncias disponíveis nos ensaios clínicos incluídos.

# CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Estudo	Desenho	População	Medicamento	Desfechos	Seguimento (anos)	Financiamento
NCT00261846	EC de braço único, aberto, fase I/II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes adultos com LMC Ph+ na FC e com resistência ou intolerância ao imatinibe<sup>1</sup> (n=288)</li> <li>Idade (mediana): 53 anos<sup>2</sup></li> <li>Sexo masculino: 52%<sup>2</sup></li> <li>Duração da doença: 47 meses<sup>2</sup></li> <li>Transplante prévio de células tronco: 3%<sup>2</sup></li> <li>Resistência a imatinibe: 69%<sup>2</sup></li> </ul>	<p>Bosutinibe</p> <p>(500 mg/ 1x dia)</p>	<p><i>Primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCM</li> </ul> <p><i>Secundários:</i><sup>3</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SG</li> <li>SLP</li> </ul>	8	Pfizer
NCT00123474/ CA180	ECR aberto, fase III	<p>Pacientes adultos (≥18 anos) com LMC Ph+ na FC e com resistência ou intolerância ao imatinibe (n=167)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade (mediana): 56 anos</li> <li>Sexo masculino: 50%</li> <li>Duração da doença: 55 meses</li> <li>Transplante prévio de células tronco: 6%</li> <li>Resistência a imatinibe: 74%</li> </ul>	<p>Dasatinibe<sup>4</sup></p> <p>(100 mg/ 1x dia)</p>	<p><i>Secundários:</i><sup>5</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCM</li> <li>SG</li> <li>SLP</li> </ul>	6	Bristol-Myers Squibb

# EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo	Desenho	População	Medicamento	Desfechos	Seguimento (anos)	Financiamento
NCT00109707	EC de braço único, aberto, fase II	<p>Pacientes adultos (<math>\geq 18</math> anos) com LMC Ph+ na FC e com resistência ou intolerância ao imatinibe<sup>1</sup> (n=321)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade (mediana): 58 anos</li> <li>• Sexo masculino: NR</li> <li>• Duração da doença: 58 meses</li> <li>• Transplante prévio de células tronco: NA</li> <li>• Resistência a imatinibe: 70%</li> </ul>	<p>Nilotinibe</p> <p>(400 mg/ 2x dia)</p>	<p><i>Secundários:</i><sup>6</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCM</li> <li>• SG</li> <li>• SLP</li> </ul>	4	Novartis Pharmaceuticals

## Ensaio clínico Study 200 (NCT00261846) e NCT00811070

- Não serão apresentados os resultados, por desfecho de eficácia e desfecho centrado no paciente, dos ensaios clínicos incluídos na análise do PARECERISTA: braço único, não trazem resultados em relação a outros tratamentos
- Destaca-se a melhora estatisticamente e/ou clinicamente significativa da qualidade de vida em relação à linha de base (aumento da pontuação FACT-Leukemia Total) entre os participantes com LMC na FC e na FA, a partir de 6 meses de seguimento. Na FB, essa melhora da qualidade de vida foi observada em todo o período avaliado – 1 a 24 meses de seguimento
- Ambos os ensaios demonstraram um nível de segurança consistente com toxicidades controláveis e já conhecidas do tratamento da LMC com inibidores de tirosina quinase. A maioria dos eventos adversos foi observada nos primeiros dois anos de seguimento, com o destaque de manifestações gastrointestinais



Resultados, por desfecho, da revisão sistemática de Cortes et al. (2019):

Cortes et al. (2019)	Bosutinibe vs. Dasatinibe	Bosutinibe vs. Nilotinibe
SG	HR = 0,82 (IC 95% = 0,54 – 1,26)	HR = 0,72 (IC 95% = 0,46 – 1,13)
SLP	<b>HR = 0,63 (IC 95% = 0,44 – 0,90)</b>	<b>HR = 0,54 (IC 95% = 0,38 – 0,76)</b>
RCM	OR = 0,78 (IC 95% = 0,53 – 1,16)	OR = 0,98 (IC 95% = 0,71 – 1,35)

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; RCM: resposta citogenética maior; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

**OBS.:** Para os desfechos de RMM, RCC, QVRS e EA, não há evidências comparando o bosutinibe com o dasatinibe e o nilotinibe.

- A ferramenta AMSTAR-2 foi empregada para a avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática de Cortes et al. (2019)<sup>36</sup>
- A qualidade metodológica da revisão sistemática de Cortes et al. (2019)<sup>36</sup> foi avaliada como criticamente baixa, devido a limitações na concepção, elaboração e relato dos resultados do estudo, tais como: a ausência do registro ou protocolo da revisão, falta de clareza na estruturação da pergunta PICO, estratégias de busca não informadas, ausência de relato sobre o processo de seleção e extração dos dados e não avaliação do risco de viés ou de seu impacto nas estimativas de efeito encontradas na MAIC
- A avaliação dos ensaios clínicos de braço único sobre o bosutinibe se deu por meio da ROBINS-I e da ferramenta de plausibilidade de dado do JBI\*. Em todos os casos, a avaliação ocorreu em nível do estudo avaliado – não sendo específicas por publicação ou desfecho
- Todos os ensaios clínicos avaliados foram considerados de alto risco de viés, particularmente por se tratar de desenho de braço único não randomizado

\*The Joanna Briggs Institute – metodologia para estudos em Saúde Baseada em Evidências

- Foi realizada a avaliação da qualidade das evidências pelo sistema GRADE da revisão sistemática de Cortes et al. (2019)
- A confiança nas estimativas encontradas para SG, SLP e RCM foi muito baixa, particularmente devido ao alto risco de viés e por se tratar de evidências provenientes de comparações indiretas ajustadas por correspondência
- Adicionalmente, o PARECERISTA apresentou a qualidade das evidências para os desfechos de RMM, RCC, QVRS e eventos adversos para o tratamento em 2ª linha com o bosutinibe, com base nos resultados do ensaio clínico Study 200 (NCT00261846) – estudo de maior representatividade da população de interesse
- Para todos esses desfechos, a qualidade da evidência foi considerada baixa, refletindo as limitações metodológicas de um ensaio de braço único

**Quadro 24.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências, segundo o sistema GRADE, realizada pelo PARECERISTA.

Intervenção	Comparador	Efeito observado <sup>1</sup>	Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)					Qualidade da evidência	Importância
			Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
<i>Sobrevida global</i>									
Bosutinibe	Dasatinibe	FC: HR = 0,82 (IC 95% = 0,54 – 1,26)	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Grave <sup>3</sup>	Grave <sup>4</sup>	Não grave	⊕ Muito baixa <sup>5</sup>	Crítico
Bosutinibe	Nilotinibe	FC: HR = 0,72 (IC 95% = 0,46 – 1,13)	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Grave <sup>3</sup>	Grave <sup>4</sup>	Não grave	⊕ Muito baixa <sup>5</sup>	Crítico
<i>Sobrevida livre de progressão</i>									
Bosutinibe	Dasatinibe	FC: HR = 0,63 (IC 95% = 0,44 – 0,90)*	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Grave <sup>3</sup>	Não grave	Não grave	⊕ Muito baixa <sup>5</sup>	Crítico
Bosutinibe	Nilotinibe	FC: HR = 0,54 (IC 95% = 0,38 – 0,76)*	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Grave <sup>3</sup>	Não grave	Não grave	⊕ Muito baixa <sup>5</sup>	Crítico
<i>Resposta molecular maior</i>									
Bosutinibe	-	FC: 2 anos= 35% (IC95%: 28–42); 5 anos= 42% (IC 95%: 34,7–48,8) FA/FB: ≈0,5 ano = 0 (IC 95%: 0–41)	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	não grave	⊕⊕ Baixa <sup>5</sup>	Importante
<i>Resposta citogenética maior</i>									
Bosutinibe	Dasatinibe	OR = 0,78 (IC 95% = 0,53 – 1,16)	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Grave <sup>3</sup>	Grave <sup>4</sup>	Não grave	⊕ Muito baixa <sup>5</sup>	Importante
Bosutinibe	Nilotinibe	OR = 0,98 (IC 95% = 0,71 – 1,35)	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Grave <sup>3</sup>	Grave <sup>4</sup>	Não grave	⊕ Muito baixa <sup>5</sup>	Importante
<i>Resposta citogenética completa</i>									
Bosutinibe	-	FC: 2 anos= 48% (IC 95%: (42–54); 5 anos= 50% (IC 95%: 43,4–55,8) FA: 4 anos= 35% FB: 4 anos= 37%	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕ Baixa <sup>5</sup>	Importante

↑↑

Qualidade de vida relacionada à saúde

Bosutinibe	-	FC e FA: Melhora estatisticamente e/ou clinicamente significativa da QVRS (aumento da pontuação FACT-Leukemia Total) em ≥ 6 meses de seguimento  FB: Melhora estatisticamente e/ou clinicamente significativa da QVRS (aumento da pontuação FACT-Leukemia Total) ao longo de todo período de seguimento (1 a 24 meses)	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕ Baixa <sup>6</sup>	Importante
------------	---	--	--------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------------------	------------

Eventos adversos gerais

Bosutinibe	-	FC: EAs não hematológicos de maior ocorrência= diarreia (86%), náusea (46%), vômito (37%) e rash (36%). EAs hematológicos de maior ocorrência = trombocitopenia (42%), anemia (29%) e neutropenia (16%).  FA e FB: EAs não hematológicos de maior ocorrência= gastrointestinais (96% e 83%, respectivamente), especialmente diarreia (85% e 64%, respectivamente). EA hematológicos de maior ocorrência= trombocitopenia (53% e 38%, respectivamente) e a anemia (46% e 30%, respectivamente).	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕ Baixa <sup>6</sup>	Importante
------------	---	--	--------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------------------	------------

Eventos adversos graves

Bosutinibe	-	FC: EAs não hematológicos de maior ocorrência: diarreia (10%), rash (9%) e aumento da alanina aminotransferase (9%). EAs hematológicos de maior ocorrência: trombocitopenia (25%), anemia (13%) e neutropenia (10%).  FA e FB: EAs graves: 56% na FA e 58% na FB. Destaque para trombocitopenia (44% e 36%, respectivamente) e anemia (33% e 20%, respectivamente).	Muito grave <sup>2</sup>	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕ Baixa <sup>6</sup>	Crítico
------------	---	---	--------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------------------	---------

- O Bosutinibe está recomendado para o tratamento de 2ª linha de pacientes com LMC PH+ com resistência ou intolerância a imatinibe pelas agências:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (**CADTH**)
  - National Institute for Health and Care Excellence (**NICE**)
  - Scottish Medicines Consortium (**SMC**)
  - Haute Autorité de santé (**HAS**)
- O uso de bosutinibe no tratamento de pacientes com LMC não foi avaliado até o momento pela Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC - Austrália), nem pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)

## Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparadores:** dasatinibe e nilotinibe
- **RESULTADOS:**
  - RCEI de R\$ 1.302/AVAQ x dasatinibe
  - RCEI de R\$ 48.564/AVAQ x nilotinibe

❑ **Observação:** O modelo é consistente com o contexto de doenças raras e da oncologia e, embora os custos de aquisição sejam os descritos na CMED, a ausência de melhor descrição do processo de microcusteio reduz a confiança nas estimativas de custo apresentadas

## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **População-alvo:** 3.760 pacientes (média anual)
- **Comparadores:** Dasatinibe e nilotinibe
- **Difusão:** progressiva de 5% a 25% em 5 anos
- **Impacto orçamentário incremental (economia):**

-R\$ 74,7 milhões em cinco anos, média anual de -R\$ 14,9 milhões

## Observações:

- O recálculo do IOI considera os casos prevalentes somados aos incidentes, dado o caráter crônico da doença.
- Proponente e parecerista arbitraram valores diferentes de difusão para a tecnologia.




- A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do BOSUTINIBE é baseada em uma revisão sistemática com MAIC e dois ensaios clínicos de braço único, com certeza da evidência para os desfechos variando de baixa a muito baixa
- Para o desfecho SLP na FC, o resultado foi a favor do tratamento com bosutinibe, com diferenças significativas em relação ao dasatinibe e ao nilotinibe, apresentando um HR de 0,63 (IC95%: 0,44-0,90) e HR de 0,54 (IC95%: 0,38-0,76), respectivamente – qualidade da evidência muito baixa.
  - Não houve diferenças significativas para os desfechos de SG e RCM\* na FC – qualidade da evidência muito baixa
- Não foram encontradas evidências comparando tais inibidores de tirosina quinase na FA e FB
- Não foram avaliados os desfechos de resposta molecular maior, resposta citogenética completa, qualidade de vida relacionada à saúde e eventos adversos na FC

\*RCM - Resposta citogenética maior


- Destaca-se a melhora estatisticamente e/ou clinicamente significativa da qualidade de vida entre os participantes com LMC na FC e na FA tratados com bosutinibe, bem como na FB (qualidade da evidência baixa).
- O nível de segurança do tratamento com o bosutinibe (dose diária de 500 mg) em 2ª linha foi consistente com toxicidades controláveis e já conhecidas do tratamento da LMC com inibidores de tirosina quinase.







 DISQUE ANS  
0800 701 9656


 Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)

 Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105

---

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [compay/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



27ª Reunião Técnica da COSAÚDE

20/03/2024

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANA CURY	PFIZER
2	ANA CARLA DE SOUZA NOGUEIRA	COFFITO
3	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
4	ANETE MARIA GAMA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
5	ARTHUR ACCIOLY ROSA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	BEATRIZ UNTEM	ASTRAZENECA
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
16	CLARISSA BALDOTTO	GRUPO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA TORÁCICA
17	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS - ABRA
18	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CFO
19	CRISTIANO AUGUSTO ANDRADE DE RESENDE	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
20	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
21	FABIANA ZANGIACOMO DA SILVA BOSNICH	FABIANA ZANGIACOMO DA SILVA BOSNICH
22	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
23	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS

24	FLÁVIA CORDEIRO	ANS
25	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS
26	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
27	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
28	GUSTAVO NADER MARTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA
29	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
30	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
31	JOAO PAULO DOS REIS NETO	JOAO PAULO DOS REIS NETO
32	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
33	LETICIA JABASE	ASTRAZENECA
34	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA - ABRASTA
35	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
36	LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA MODERNO	COFFITO
37	MAÍRA PINHEIRO	ANS
38	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
39	MARIA CRISTINA DE SOUZA LEÃO ATTAYDE	MINISTÉRIO DA FAZENDA
40	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO (MTE)
41	MARIANA MICHEL BARBOSA	MARIANA MICHEL BARBOSA
42	MARTA SUNDFELD	ANS
43	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
44	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
45	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
46	NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
47	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
48	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
49	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
50	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
51	RODRIGO FERNANDES ALEXANDRE	PFIZER BRASIL LTDA
52	ROGÉRIO HOEFLER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
		SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA

53	ROMUALDO BARROSO DE SOUSA	CLÍNICA
54	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEBRARARAS
55	RÔMULO BEZERRA MARQUES	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS RARAS - FEBRARARAS
56	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL E UNIMED BH
57	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO COMERCIO
58	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
59	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
60	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).