



Brasília, DF | Março de 2025

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 972

**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

## **2025 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@sauda.gov.br](mailto:conitec@sauda.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**

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

### **Patentes**

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública**

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

### **Revisão**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Luciana Costa Xavier – 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

## 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 (DGITS) 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 população<sup>1</sup>.

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.

## 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> .....	20
Figura 2. Sobrevida global em 2 anos; pacientes em fase crônica .....	29
Figura 3. Sobrevida livre de progressão em 2 anos .....	30
Figura 4. Alteração nas pontuações do EQ-5D entre o tempo basal e o término do tratamento.....	32
Figura 5. Média das alterações nos valores basal até o mês 12 avaliado com FACT-Leu .....	33
Figura 6. Estados de saúde no modelo .....	38
Figura 7. Análise de sensibilidade determinística, desfecho QALY, bosutinibe vs. dasatinibe .....	41
Figura 8. Análise de sensibilidade determinística, desfecho QALY, bosutinibe vs. nilotinibe .....	41
Figura 9. Análise de sensibilidade probabilística (gráfico de dispersão), bosutinibe vs. dasatinibe.....	42
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística (gráfico de dispersão), bosutinibe vs. nilotinibe. ....	42
Figura 11. Análise de sensibilidade determinística .....	48
Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística .....	48
Figura 13. Frequência de outros medicamentos para o tratamento de LMC citados pelos participantes.....	63
Figura 14. Mapa temático das contribuições recebidas na Consulta Pública nº 77 /2024 - relativa às propostas de incorporação 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. ....	65
Figura 15. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante. ....	74

## QUADROS

Quadro 1. Avaliação da resposta terapêutica.....	19
Quadro 2. Ficha com a descrição da tecnologia .....	21
Quadro 3. Elementos PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho], tipos de estudo) apresentados pelo demandante. ....	23
Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ....	37
Quadro 5. Preço unitário de bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe aplicados na avaliação econômica .....	39
Quadro 6. Características do estudo de análise do impacto orçamentário. ....	43
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. Argumentos favoráveis à incorporação do bosutinibe para o tratamento de segunda linha de pacientes com LMC com cromossomo Philadelphia positivo com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe nas contribuições recebidas na CP nº 77/2024. ....	61

Quadro 10. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 77/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados ao medicamento avaliado. ....	62
Quadro 11. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 77/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outros medicamentos para o tratamento. ....	63
Quadro 12. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante .....	73

## TABELAS

Tabela 1- Preço da tecnologia (bosutinibe) proposta pelo demandante.....	22
Tabela 2. Características dos participantes e da doença .....	27
Tabela 3. Características dos participantes .....	28
Tabela 4. Resultados da comparação indireta entre bosutinibe e dasatinibe ou nilotinibe. ....	30
Tabela 5. Resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante .....	40
Tabela 6. Resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante .....	41
Tabela 7. Cálculo da população elegível ao uso de bosutinibe .....	44
Tabela 8. Quantidade de pacientes com LMC Ph+ em segunda linha de tratamento .....	44
Tabela 9. Participação de mercado dos medicamentos utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica em segunda linha.....	45
Tabela 10. Custos do tratamento anual por paciente com LMC Ph+ tratados com bosutinibe, dasatinibe ou nilotinibe ..	45
Tabela 11. Impacto orçamentário incremental (cenário base) com a incorporação de bosutinibe.....	46
Tabela 12. Impacto orçamentário incremental (cenário alternativo) com a incorporação de bosutinibe sem desconto ..	47
Tabela 13. Perfil dos participantes na consulta pública nº 77/2024 .....	55
Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 77/2024 .....	55
Tabela 15. Número de pacientes com LMC recebendo tratamento em segunda linha com dasatinibe ou nilotinibe no SUS, no período de 2013 a 2023. ....	57
Tabela 16. Número de pacientes com LMC estimados para o tratamento em segunda linha com dasatinibe ou nilotinibe no período de 2025 a 2029 no SUS. ....	58
Tabela 17. Participação de mercado dos medicamentos utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica em segunda linha. ....	58
Tabela 18. Total de pacientes com LMC em segunda linha de tratamento no SUS .....	58
Tabela 19. Impacto orçamentário incremental (cenário base) com a incorporação de bosutinibe (população elegível atualizada na consulta pública), compra centralizada.....	59
Tabela 20. Impacto orçamentário incremental (cenário alternativo) com a incorporação de bosutinibe (população elegível atualizada na consulta pública), compra centralizada.....	59

Tabela 21. Impacto orçamentário incremental (cenário base) com a incorporação de bosutinibe (população elegível atualizada na consulta pública), compra realizada pelos CACONs. .... 60

## SUMÁRIO

FIGURAS .....	6
QUADROS .....	6
TABELAS .....	7
Sumário .....	9
1. Apresentação.....	11
2. Conflitos de interesse .....	11
3. Resumo executivo .....	12
4. Introdução .....	15
4.1    Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	15
4.2    Diagnóstico.....	16
4.3    Tratamento recomendado .....	18
5. Ficha técnica da tecnologia .....	21
5.1    Preço proposto para incorporação.....	22
6. Evidências clínicas .....	23
6.1    Evidências apresentadas pelo demandante .....	23
6.2    Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante.....	25
6.3    Evidências obtidas pela Secretaria Executiva .....	25
6.4    Caracterização dos estudos incluídos pela Secretaria Executiva .....	26
6.5    Efeitos desejáveis da tecnologia.....	28
6.6    Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	33
6.7    Avaliação do risco de viés.....	34
6.8    Certeza geral das evidências (GRADE).....	35
6.9    Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	35
6.10    Limitações das evidências clínicas .....	36
7. Evidências econômicas .....	36
7.1    Avaliação econômica.....	36
7.2 Impacto orçamentário .....	43
8. Recomendações de outras agências de ATS .....	49
9. Monitoramento do horizonte tecnológico .....	50
10. perspectiva do paciente .....	52
11. Considerações finais .....	52
12. recomendação preliminar da conitec .....	54
13. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA.....	55
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	66

15. DECISÃO .....	67
16. Referências .....	68
16. Apêndice .....	71
17. Anexos .....	73

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas enviadas 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.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Bosutinibe (Bosulif®)

**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 1<sup>ª</sup> linha. Na falha ou intolerância a esse tratamento, o nilotinibe e o dasatinibe são recomendados para 2<sup>ª</sup> linha. Bosutinibe seria mais uma opção terapêutica para o tratamento em 2<sup>ª</sup> linha.

**Pergunta:** O uso de bosutinibe no tratamento em 2<sup>ª</sup> 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 hematológico 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% 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 2<sup>a</sup> 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 134<sup>a</sup> 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 oferecido 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 134<sup>a</sup> 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.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 77 foi realizada entre os dias 22 de novembro e 11 de dezembro de 2024, recebendo o total de 38 contribuições, das quais 95% dos respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, com base em argumentos, tais como a necessidade de opções terapêuticas para o tratamento de LMC no SUS, a redução de custos para o sistema de saúde e a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Como efeitos positivos e facilidades associados ao bosutinibe, foram mencionadas a boa resposta ao tratamento de segunda linha e a segurança do medicamento em casos de refratariedade terapêutica e de ocorrência de comorbidades. Já entre os efeitos negativos e dificuldades, houve referência aos eventos adversos, considerados administráveis pelos participantes quando comparados aos de outros medicamentos disponíveis para a condição de saúde. Quanto à experiência com outras tecnologias para LMC, foi citada a utilização de dasatinibe, nilotinibe, ponatinibe e asciminibe. O controle da doença e a redução dos sintomas

foram sublinhados como efeitos positivos e facilidades vinculadas a essas tecnologias. Por outro lado, a ocorrência de eventos adversos graves e a falha terapêutica foram destacados como efeitos negativos e dificuldades.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 12/02/2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação do bosutinibe no 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. A decisão se baseou no fato de o SUS já disponibilizar duas alternativas terapêuticas para o tratamento da leucemia mieloide crônica em segunda linha. Apesar da existência de um nicho de pacientes que poderiam se beneficiar do medicamento, há incerteza quanto ao real benefício clínico e a frequência de doença cardiovascular para justificar a incorporação. A eficiência econômica foi observada somente no cenário da compra centralizada. Considerando que não cabe à Conitec definir os meios de financiamento das tecnologias incorporadas, os membros tomaram a decisão com base no cenário de compra realizada pelos CACONs, que é como a assistência oncológica está organizada. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 969/2025.

**Decisão:** Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o 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, publicada no Diário Oficial da União nº 100, seção 1, página 145, em 29 de maio de 2025.

#### Compêndio econômico:

Compêndio Econômico	
Apresentação	Caixa contendo 30 comprimidos de 500 mg
Preço CMED <sup>1</sup>	R\$ 12.177,16
Preço final proposto para incorporação <sup>2</sup>	R\$ 2.524,50
Desconto sobre o preço CMED <sup>2</sup>	70,9%
Custo anual do tratamento por paciente	R\$ 30.714,75
RCEI final	Comparado com dasatinibe: R\$ 18.186,86 Comparado com nilotinibe: - R\$ 17.614,57
População estimada	573 no 1º ano e 2047 no 5º ano
Impacto Orçamentário	R\$ 574.203,00 no 1º ano e R\$ 2.241.100,03 em 5 anos ( <i>market share</i> de 10% no 1º ano com incremento de 5% a cada ano, atingindo 30% no 5º ano)

<sup>1</sup>PMVG 18%. <sup>2</sup>PMVG 0%

## 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.<sup>1,2</sup>

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.<sup>3</sup>

A LMC tem um curso trifásico e é comumente diagnosticada na fase crônica (FC)<sup>2</sup>. 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<sup>2,3</sup>. 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 fisiológicas<sup>3</sup>.

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 sobrevida desses pacientes, embora não se constitua como

terapia de primeira escolha<sup>4</sup>. 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 geral<sup>5</sup>.

### **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 doença<sup>6</sup>. 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 crianças<sup>4</sup>.

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 leucemia<sup>7</sup>.

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 mulheres<sup>8</sup>.

### **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 noturno<sup>2</sup>.

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 transcripto<sup>2</sup>.

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 leucemias<sup>9</sup>.

O PCDT da LMC no Adulto considera as seguintes classificações para as fases crônica, acelerada (ou de transformação) e crise blástica<sup>10</sup>:

- **Fase crônica:** leucocitose ( $12\text{-}1.000 \times 10^9/\text{L}$ , com mediana de  $100 \times 10^9/\text{L}$ ); 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  $1.000 \times 10^9/\text{L}$  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 ( $>10 \times 10^9/\text{L}$ ) e/ou de esplenomegalia não responsiva à terapia, falta de resposta ao tratamento; persistência de trombocitose acima de  $1.000 \times 10^9$  plaquetas/L ou a trombocitopenia abaixo de  $100 \times 10^9/\text{L}$ ; 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)<sup>10</sup>. 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 casos<sup>10</sup>.

A utilização da hidroxiureia deve ser considerada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto aguarda os exames que confirmem o diagnóstico de LMC<sup>10</sup>, 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 (2<sup>a</sup> 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 alogênico<sup>10</sup>.

##### **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 medicamentos<sup>10</sup>. O tratamento também dependerá da elegibilidade do paciente e da disponibilidade de doador para o TCTH<sup>10</sup>.

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 baixas<sup>10</sup>.

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 2<sup>a</sup> linha), seguido do TCTH alogênico, em vez de se proceder imediatamente ao transplante<sup>10</sup>.

O transplante não é indicado para caso de LMC em crise blástica, a menos que a doença regreda 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 diretrizes<sup>10</sup>.

#### Tratamento de LMC com mutação T315I

LMC com mutação T315 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 regreda, pelo efeito de poliquimioterapia, a uma fase anterior<sup>10</sup>.

#### 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*<sup>11,12</sup> (Quadro 1).

**Quadro 1. Avaliação da resposta terapêutica**

Tempo	Resposta ótima	Alerta	Falha terapêutica
<b>Antes do tratamento (linha de base)</b>		Alto risco Principal via AAC/Ph+	
<b>3 meses</b>	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤10%* Ph ≤35% (RCC)	BCR-ABL <sup>IS</sup> >10%* Ph+ 36%-95%	Não RHC* Ph+ >95%
<b>6 meses</b>	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤1%* Ph +0% (RCC)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 1%-10%* Ph+ 1%-35% (RCP)	BCR-ABL <sup>IS</sup> >10%* Ph+ >35%
<b>12 meses</b>	BCR-ABL <sup>IS</sup> ≤0,1%* (RMM)	BCR-ABL <sup>IS</sup> 0,1%-1%*	BCR-ABL <sup>IS</sup> >1%* Ph+ >0%
<b>A qualquer tempo acima de 12 meses.</b>	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<sup>11,13</sup>. Assim, em primeira linha, independentemente do perfil de risco, o tratamento pode iniciar com imatinibe, nilotinibe, dasatinibe ou bosutinibe<sup>11,13</sup>. Para pacientes com risco intermediário ou alto, a NCCN recomenda como tratamentos preferenciais os ITQ de 2<sup>a</sup> geração, embora o imatinibe, ITQ de 1<sup>a</sup> geração também possa ser utilizado<sup>13</sup>. 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<sup>11,13</sup>. 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<sup>11,13</sup>. As recomendações da ESMO estão descritas na Figura 1.

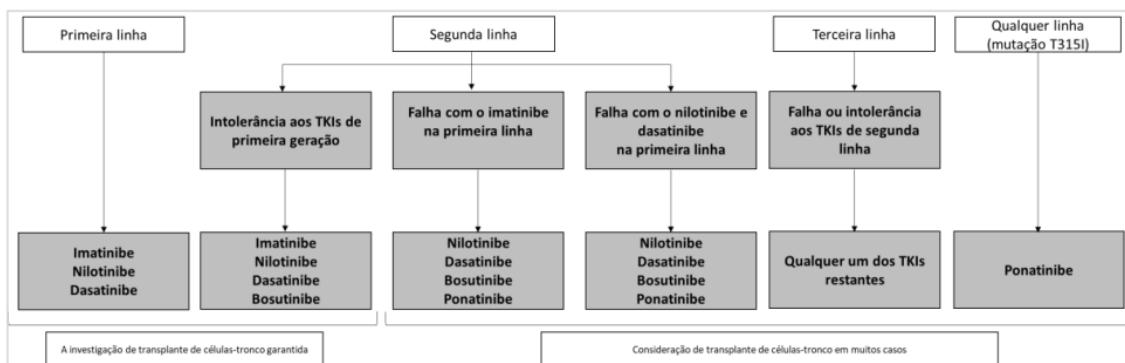


Figura 1. Fluxograma de tratamento da LMC recomendado pela *European Society of Medical Oncology*. Adaptado de *Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

**Fonte:** Hocchau A, et al. 2020.

## 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 medicamentos 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"> <li>1) Tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) na fase crônica (FC) recém-diagnosticada.</li> <li>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.</li> </ol>
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*	<p>Para LMC Ph+ na FC recém diagnosticada, a dose recomendada é de 400 mg, por via oral, uma vez ao dia.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
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 Diarréia e vômitos 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 (<math>\geq 20\%</math> 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 <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG)
Comprimidos de 500 mg (caixa com 30 unidades)	R\$ 84,15	R\$ 12.177,16 R\$ 405,90/comprimido	NI <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossier;

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.**

<b>População</b>	adultos portadores de leucemia mieloide crônica Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	bosutinibe (segunda linha de tratamento)
<b>Comparador</b>	dasatinibe ou nilotinibe (incorporados no SUS)
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	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)
<b>Tipo de estudo</b>	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 ( $\geq 18$  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 Saúde<sup>1</sup>.

O demandante propôs utilizar os instrumentos *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials* (RoB 2) desenvolvido pela Cochrane<sup>2</sup> para avaliar ensaios clínicos

---

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

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

randomizados, *Risk of Bias in Non-randomized Studies* (ROBINS-I)<sup>3</sup> para ensaios clínicos não randomizados e um instrumento do *Joanna Briggs Institute* para estudos observacionais<sup>4</sup>. A confiabilidade da evidência foi avaliada utilizando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>5</sup>. A qualidade metodológica de revisões sistemáticas foi analisada com base no instrumento *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2)<sup>6</sup>.

No processo de busca e seleção foram recuperadas 2.191 publicações que, após eliminar duplidade 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 primários<sup>14</sup>. 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 comparador<sup>14</sup>.

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.

## 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

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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

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<sup>15,16</sup>.

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)<sup>15</sup>.

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 blástica<sup>16</sup>. 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) resistente	FC (anos) intolerante	FC (anos) total	FA (meses)	FB (meses)
53,0	49	36,5	3,6	3,9	2,3					
18 a	18 a	19 a	01 a	1,1 a	0,4	2,6	1,5	2,2	35,6	13,4 a 0,9
91	73	75	15,1	22,1	a 9,3	0,4 a 8,8	<0,1 a 8,3	<0,1 a 8,8	0,6 a 108,3	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**

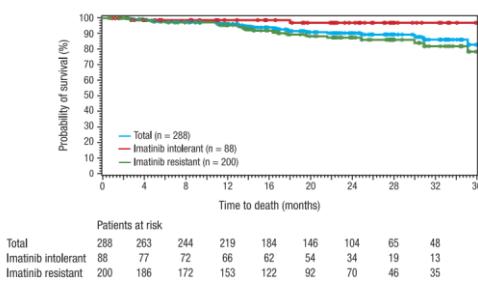
Os resultados da comparação indireta (bosutinibe comparado com dasatinibe ou com nilotinibe) foram apresentados com medidas de efeito absoluto e relativo (*hazard ratio* – HR). Os resultados dos ensaios clínicos sem comparador estão apresentados com estimativas em porcentagem, visto que não foram estudos 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 estatística<sup>14</sup>.

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 significativa<sup>14</sup>.

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**)<sup>15</sup>. 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).<sup>16</sup>



**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.<sup>17</sup>

### Sobrevida livre de progressão

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 crônica<sup>14</sup>.

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 crônica<sup>14</sup>.

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)<sup>15</sup>.

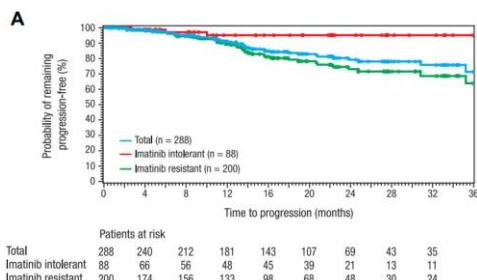


Figura 3. Sobrevida livre de progressão em 2 anos.

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	Bosutinibe vs. nilotinibe
	HR (IC95%)	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 crônica<sup>14</sup>.

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.<sup>15</sup>

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.<sup>16</sup>

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).<sup>17</sup>

## **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%)<sup>15</sup>.

No estudo BYOND os resultados 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.<sup>17</sup>

## **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.<sup>15</sup>

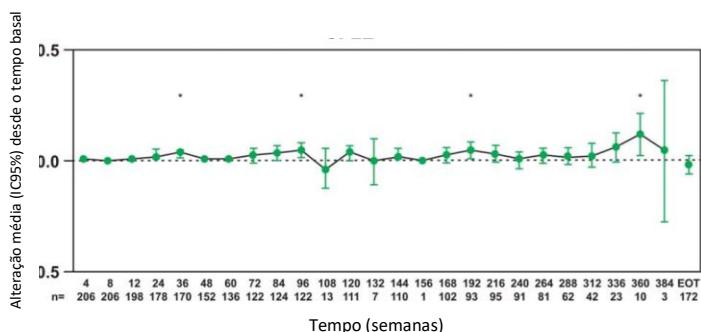
Em 4 anos de acompanhamento, nos pacientes em fase acelerada, a resposta foi observada em 17 pacientes (40%). Entre os 34 pacientes avaliáveis com doença na fase blástica, a resposta foi observada em 9 pacientes (27%).<sup>16</sup>

## **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 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 leucemia<sup>18</sup>.

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-Leu<sup>18</sup>.

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)

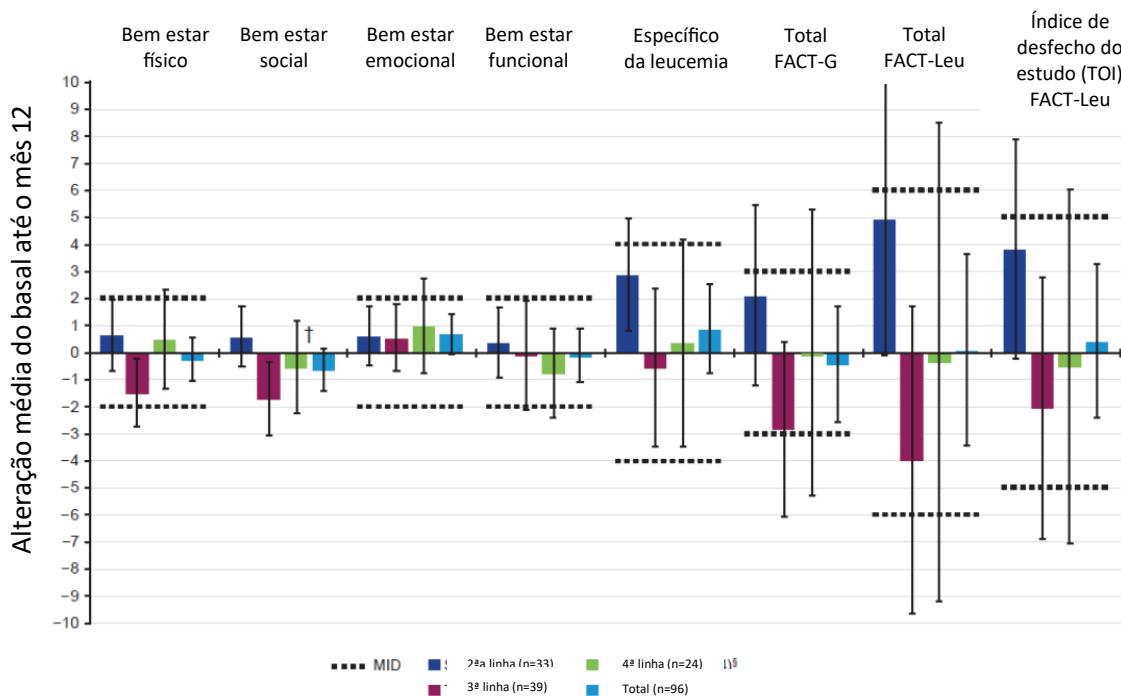
As diferenças mínimas importantes (MID) na escala FACT-Leu foi observada nas semanas 168, 216 e 264 para bem estar emocional; nas semanas 168 e 216 para FACT-G total e FACT-Leu total e na semana 168 para FACT-TOI (índice de desfecho do estudo. Houve um declínio no bem-estar funcional ao completar o tratamento, mas não atingiu a MID<sup>18</sup>.

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/Familiar<sup>19</sup>.

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, respectivamente<sup>19</sup>.

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 melhorias 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)<sup>19</sup>.

No estudo BYOND foi aplicado o instrumento FACT-Leu em três coortes: 2<sup>a</sup> (n=46), 3<sup>a</sup> (n=56) e 4<sup>a</sup> 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 priorar a qualidade de vida relacionada à saúde (Figura 5).<sup>17</sup>



**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%).<sup>15</sup> 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 anos<sup>20</sup>.

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.<sup>15</sup> 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%).<sup>15</sup>

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%).<sup>15</sup>

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 tratamento<sup>17</sup>.

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%).<sup>17</sup>

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%).<sup>17</sup>

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

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.

Ensaios clínicos 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 sobrevida particionada, com horizonte temporal de 20 anos para avaliar bosutinibe em comparação a nilotinibe e dasatinibe no tratamento em 2<sup>a</sup> 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 Saúde<sup>7</sup>.

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
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-utilidade	Adequado
<b>População do estudo</b>	Pacientes adultos com LMC Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe	Adequado
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS	Adequado
<b>Alternativas comparadas</b>	Dasatinibe (100 mg/dia) Nilotinibe (800 mg/dia)	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	20 anos	Adequado
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e efeitos das intervenções.	Adequado
<b>Desfechos de saúde utilizados</b>	Anos de vida ganho Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado
<b>Medidas da efetividade</b>	Sobrevida livre de progressão Sobrevida global	Adequado
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	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
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Macrocusteio: custos médicos diretos (medicamentos, acompanhamento pré e pós progressão, morte)	Adequado
<b>taxa da conversão cambial (se compra internacional)</b>	Não se aplica	---
<b>Método de modelagem</b>	Sobrevida particionada	Adequado

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

### 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 clínica<sup>14</sup>.



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 anos<sup>21</sup>. 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)<sup>22</sup>. Neste estudo foi assumido que os pacientes com sobrevida 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
<b>Bosutinibe</b>	comprimido 500 mg	1 comprimido/dia	R\$ 84,15	R\$ 2.559,84
<b>Dasatinibe</b>	comprimido 100 mg	1 comprimido/dia	R\$ 69,24	R\$ 2.106,28
<b>Nilotinibe</b>	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)**

	<b>Bosutinibe</b>	<b>Dasatinibe</b>	<b>Incremental</b>
<b>AVG</b>	9,29	8,99	0,30
<b>QALY</b>	7,30	6,78	0,52
<b>Custo total</b>	R\$ 179.264,24	R\$ 169.745,74	R\$ 9.518,50
<b>RCEI por QALY</b>			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).

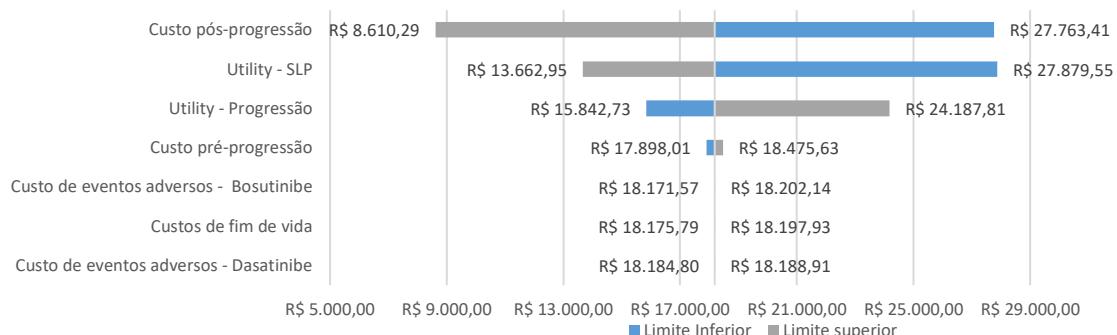
**Tabela 6. Resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante (bosutinibe vs nilotinibe)**

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

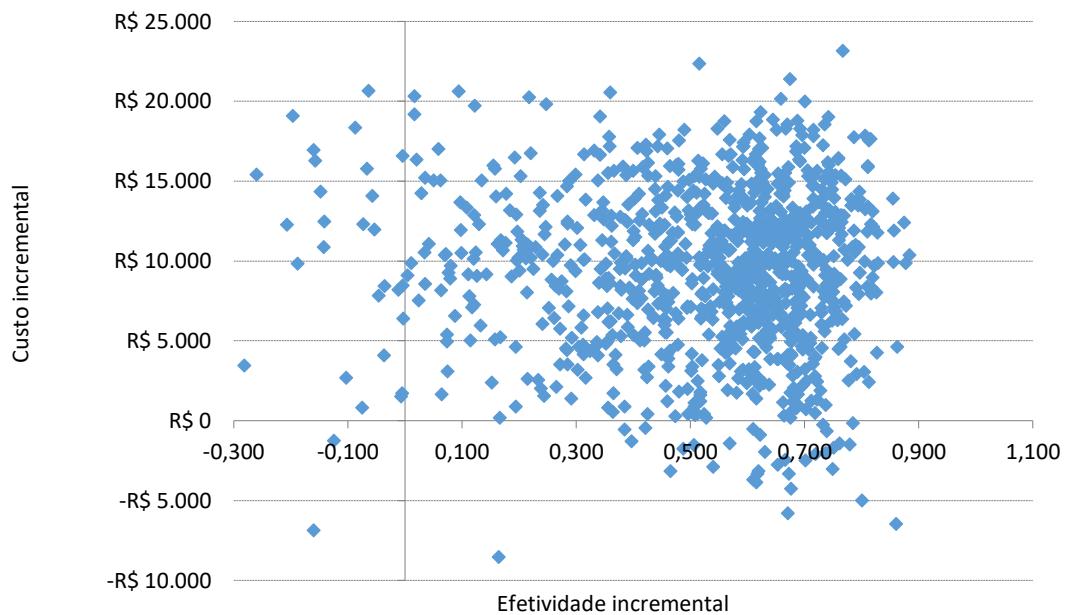
Fonte: dossier do demandante, página 80.



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

Fonte: dossier do demandante, página 80

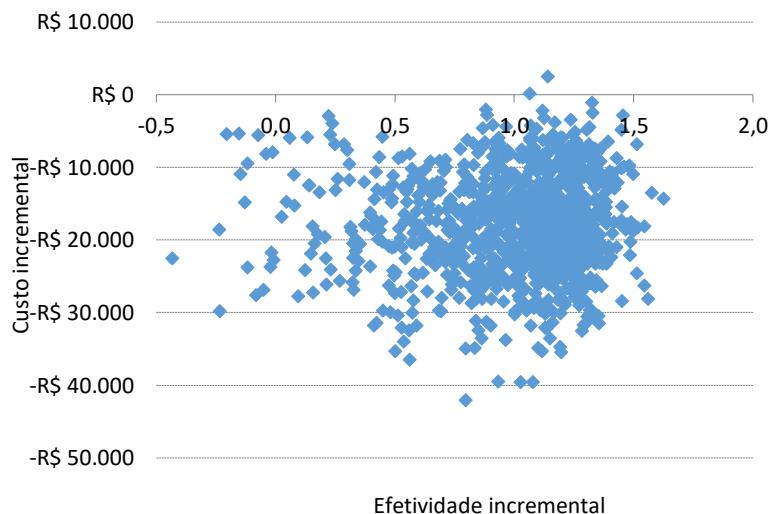
Na análise de sensibilidade probabilística, na comparação entre bosutinibe e dasatinibe, em 93,0% das iterações, o resultado se encontra no quadrante de maior custo e maior efetividade incremental (Figura 9).



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

Fonte: dossier 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: dossier 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
<b>Perspectiva</b>	SUS
<b>Custos incluídos</b>	custos médicos diretos (medicamentos, acompanhamento pré e pós progressão, morte)
<b>Horizonte temporal</b>	cinco anos
<b>Comparadores</b>	dasatinibe e nilotinibe
<b>População</b>	pacientes com leucemia mieloide crônica Ph+ com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe
<b>Market-share</b>	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  $\geq 18$  anos, conforme recomendação em bula.

**Tabela 7. Cálculo da população elegível ao uso de bosutinibe**

	homens	mulheres	total	
<b>população adulta com idade <math>&gt; 18</math> anos em 2022</b>	75.183.811	82.203.865	157.387.676	IBGE 2022.
<b>estimativa de novos casos de leucemia (todos os tipos)/100.000 habitantes por ano</b>	5,9	4,8	---	INCA 2023.
<b>novos casos de leucemias</b>	4.471	3.966	8.437	INCA 2023.
<b>quantidade de casos de LMC</b>	---		14,67%	Siegel RL et al. (2023) Utuama O et al. (2019) Zhao J et al. (2020)
<b>quantidade de pacientes em 2<sup>a</sup> linha</b>	---		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
<b>Total de novos casos</b>	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
<b>Dasatinibe</b>	51%	48%	46%	43%	40%
<b>Nilotinibe</b>	39%	37%	34%	32%	30%
<b>Bosutinibe</b>	10%	15%	20%	25%	30%
<b>total</b>	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
<b>Bosutinibe</b>	R\$ 28.304,59	R\$ 23.881,57	R\$ 20.779,78	R\$ 18.363,42	R\$ 16.415,28
<b>Dasatinibe</b>	R\$ 23.638,36	R\$ 20.497,60	R\$ 18.283,55	R\$ 16.548,70	R\$ 15.141,43
<b>Nilotinibe</b>	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 2 <sup>a</sup> linha	Impacto orçamentário com comparadores <sup>1</sup> (Cenário base)	Market-share com bosutinibe	Impacto orçamentário com comparadores <sup>1</sup> 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
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$ 161.560.591,13</b>	---	<b>R\$ 163.310.254,37</b>	<b>R\$ 1.749.663,24</b>

<sup>1</sup>Dasatinibe 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).

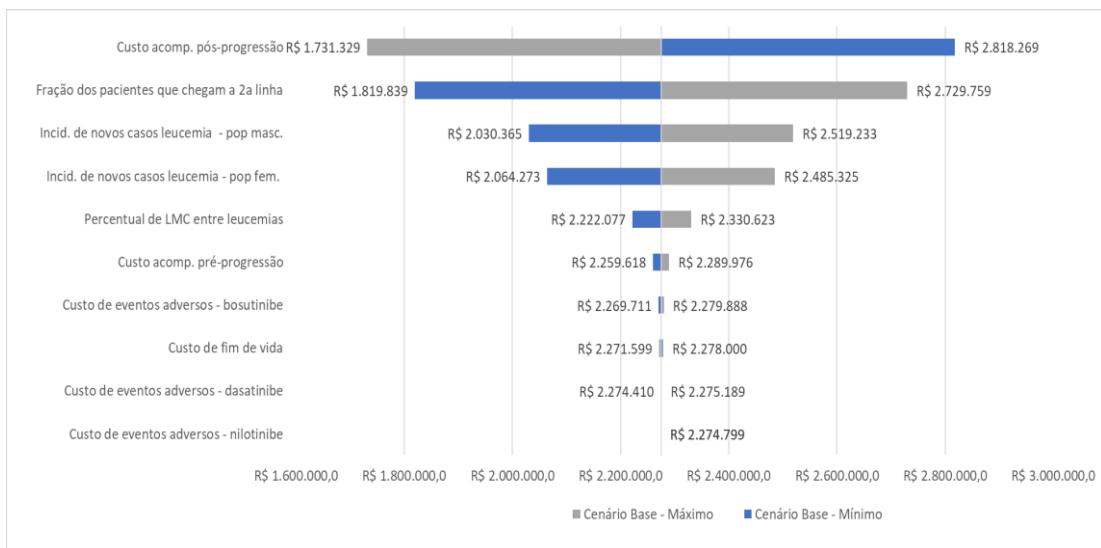
**Tabela 12. Impacto orçamentário incremental (cenário alternativo) com a incorporação de bosutinibe sem desconto**

Ano	População total elegível à 2 <sup>a</sup> linha	Impacto orçamentário com comparadores <sup>1</sup> (Cenário base)	Market-share com bosutinibe	Impacto orçamentário com comparadores <sup>1</sup> 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
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$ 161.560.591,13</b>	---	<b>R\$ 264.345.873,63</b>	<b>R\$ 102.785.282,50</b>

<sup>1</sup>Dasatinibe e nilotinibe.

## 7.2.5 Resultados das análises de sensibilidade

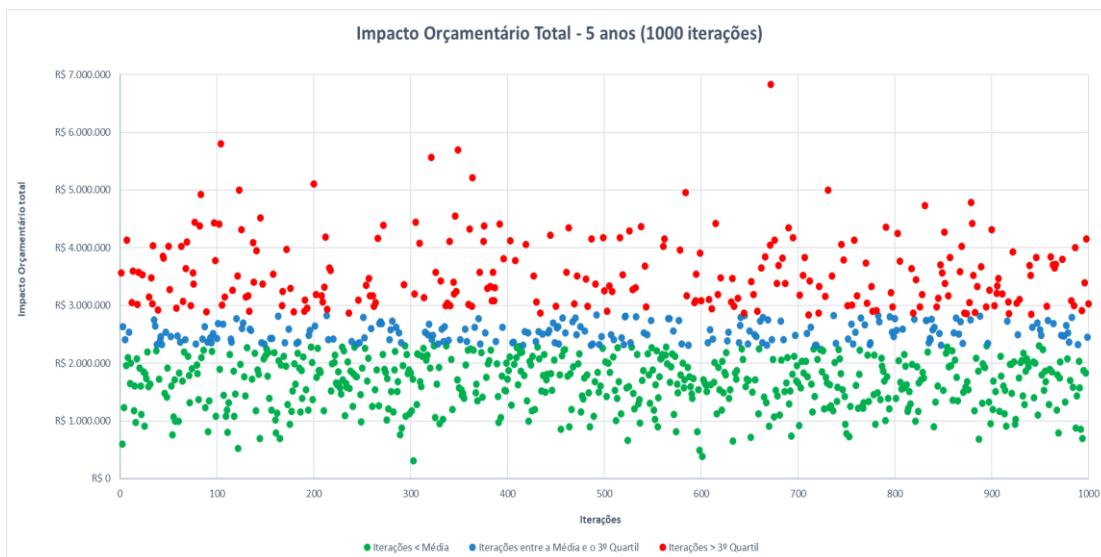
Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro de maior impacto no resultado foi o custo do acompanhamento pós-progressão (Figura 11). A variação resultou em aumento dos custos entre R\$ 1.731.329,00 e R\$ 2.818.269,00. A quantidade de pacientes que necessitam do tratamento em segunda linha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



**Figura 11. Análise de sensibilidade determinística**

Fonte: dossier 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: dossier 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.

		<p>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.</p>
<b>Escócia, SMC</b>	2015	<p>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.</p> <p>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.</p>
<b>Portugal, Infarmed</b>	2014	<p>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.</p> <p>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.</p>
<b>França, HAS</b>	2019	<p>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.</p>

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 2<sup>a</sup> 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 Clínicos<sup>27</sup>: Cid10 C92.1 (leucemia mieloide crônica), fases de estudo 2, 3, 4

(2) ClinicalTrials<sup>28</sup>: 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) Cortellis<sup>29</sup>: 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 sanitárias<sup>30-32</sup>.

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 2<sup>a</sup> 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
<b>Asciminibe</b>	Inibidor de tirosina quinase	Oral	Fase 4 <sup>a</sup>	<b>Anvisa:</b> registrado (2023) <b>EMA e FDA:</b> registrado (2021)
<b>Radotinibe</b>	Inibidor de tirosina quinase	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA:</b> sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://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

<sup>a</sup> Ainda não recrutando

<sup>b</sup> Recrutando

O asciminibe é uma molécula pequena, inibidor seletivo de Bcr-Abl<sup>29</sup>. No FDA, o medicamento é aprovado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Philadélfia 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<sup>28,32</sup>. Na EMA, é aprovado para o tratamento

de pacientes adultos com LMC-FC Ph+ previamente tratados com dois ou mais inibidores de tirosina quinase<sup>31</sup>. Na Anvisa está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com LMC-FC Ph+, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase<sup>30</sup>. 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 quinase<sup>33</sup>.

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<sup>28,29</sup>.

## 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 134<sup>a</sup> 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 agências de ATS consultadas, com base nos mesmos 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.

## 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.

## 13. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 77 foi realizada entre os dias 22 de novembro e 11 de dezembro de 2024. Foram recebidas 38 contribuições elegíveis, as quais eram de profissionais de saúde, pacientes, familiar, amigo ou cuidador de paciente.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: (i) leitura de todas as contribuições, (ii) identificação e categorização das ideias centrais, e (iii) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### 13.1 Avaliação quantitativa

Dentre os 38 participantes, dois manifestaram-se contrários à incorporação do medicamento bosutinibe. Todos os demais (95%) manifestaram-se favoráveis à incorporação. O perfil dos participantes está descrito na Tabela 13. A maioria se declarou como mulheres cisgênero (63%; n=24).

Tabela 13. Perfil dos participantes na consulta pública nº 77/2024

Característica	Total
<b>Pessoa física</b>	
Profissional de saúde	14
Interessado no tema	6
Familiar, amigo, cuidador de paciente	1
Paciente	14
<b>Pessoa jurídica</b>	
Empresa	1
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1
Instituição de saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	1

Com relação às características demográficas (Tabela 14), a cor branca predominou em 66%, sendo a maioria dos participantes da região sudeste do Brasil (71%), e idade entre 40 e 59 anos (49%).

Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 77/2024

Característica	Total (%)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Amarelo	0 (0)
Branco	25 (66)
Indígena	1 (3)
Pardo	7(18)
Preto	5 (13)

<b>Faixa etária</b>	
Menor de 18 anos	0
18 a 24 anos	1 (3)
25 a 39 anos	13 (35)
40 a 59 anos	18 (49)
60 anos ou mais	5 (14)

<b>Regiões brasileiras</b>	
Norte	0 (0)
Nordeste	2 (5)
Sul	7 (18)
Sudeste	27 (71)
Centro-oeste	2 (5)

### 13.1.1 Contribuições para o tópico evidências científicas

A empresa fabricante do medicamento e demandante do pedido de incorporação se manifestou mencionando a existência de diretrizes internacionais nas quais priorizam o uso de bosutinibe em pacientes com doenças cardiovasculares, e na presença de doença pulmonar deve ser uma opção junto ao nilotinibe. Citou a *ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)*. Importante destacar que as recomendações constantes na diretriz mencionada se referem aos exames e conduta clínica de acompanhamento dos pacientes em tratamento. As referências utilizadas para a elaboração da figura enviada pelo demandante especificando as incidências das toxicidades cardiovasculares de cada ITQ eram revisões de literatura.

Com base em um artigo de revisão, o demandante expôs os critérios que devem ser considerados na escolha de um ITQ para o tratamento da LMC em segunda linha. Também destacou a opinião da especialista presente na 134ª reunião do Comitê de Medicamentos na qual mencionou a importância de mais um medicamento para pacientes com comorbidades, em especial, as cardíacas.

O demandante também procedeu a uma análise de dados disponibilizados pelo Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) referente a pacientes com LMC atendidos no SUS nos últimos 10 anos a fim de verificar a quantidade de pacientes com LMC e doença cardiovascular, e assim responder ao questionamento de um dos membros da Conitec. Dentre os 10.244 pacientes identificados, 70,7% estavam na fase crônica da doença, recebendo tratamento em segunda linha. Destes, 10,7% tinham registro de atendimento para doença cardiovascular. Extrapolando este dado para o total de pacientes em segunda linha de tratamento em 2023 (n=5.703), haveriam aproximadamente 600 pacientes com doença cardiovascular.

### 13.1.2 Contribuições para o tópico avaliação econômica

O demandante e fabricante do medicamento informou durante a consulta pública que no preço ofertado de R\$ 2.524,50 (R\$ 84,15/comp), na apresentação de 500 mg, aplicou-se o desconto de 70,9% sobre o PMVG sem impostos, na intenção de que a compra do mesmo ocorra diretamente pelo Ministério da Saúde (compra centralizada) com a Pfizer internacional, inserindo o bosutinibe na mesma modalidade de financiamento dos demais tratamentos já disponibilizados para a segunda linha (dasatinibe e nilotinibe). Caso a incorporação ocorra e a compra fique a cargo dos CACONs incidirão os impostos que totalizam 30%. Assim, o valor unitário do comprimido será comercializado a R\$ 120,21 para apresentação de 500 mg.

Ao considerar o valor de R\$ 120,21 por comprimido, a RCEI na comparação entre bosutinibe e dasatinibe seria de R\$ 122.057,96, e na comparação com nilotinibe, seria de R\$ 36.609,43. Neste segundo caso, bosutinibe deixaria de ser uma tecnologia dominante.

Para a análise do impacto orçamentário o demandante atualizou a população elegível, adotando o método de demanda aferida, utilizando os dados do DATASUS registrados nos últimos 10 anos (2013 a 2023). Foram obtidos o total de pacientes em tratamento de LMC em segunda linha (Tabela 15).

Tabela 15. Número de pacientes com LMC recebendo tratamento em segunda linha com dasatinibe ou nilotinibe no SUS, no período de 2013 a 2023.

Ano	Medicamento	Pacientes únicos por tratamento	Proporção de pacientes por tratamento no ano	Pacientes únicos no ano - total
2014	Dasatinibe	1.822	67%	2.721
	Nilotinibe	899	33%	
2015	Dasatinibe	2.007	65%	3.098
	Nilotinibe	1.091	35%	
2016	Dasatinibe	2.068	64%	3.213
	Nilotinibe	1.145	36%	
2017	Dasatinibe	2.209	63%	3.503
	Nilotinibe	1.294	37%	
2018	Dasatinibe	2.262	61%	3.734
	Nilotinibe	1.472	39%	
2019	Dasatinibe	2.325	57%	4.073
	Nilotinibe	1.748	43%	
2020	Dasatinibe	2.310	55%	4.190
	Nilotinibe	1.880	45%	
2021	Dasatinibe	2.369	50%	4.732
	Nilotinibe	2.363	50%	
2022	Dasatinibe	2.423	48%	5.014
	Nilotinibe	2.591	52%	
2023	Dasatinibe	2.583	50%	5.145
	Nilotinibe	2.562	50%	

Fonte: Empresa Pfizer. Consulta Pública nº77/2024

Com esses dados o demandante estimou o *market share* entre dasatinibe e nilotinibe e aplicou regressão linear para estimar a população elegível no horizonte de 5 anos prospectivos (Tabela 16).

Tabela 16. Número de pacientes com LMC estimados para o tratamento em segunda linha com dasatinibe ou nilotinibe no período de 2025 a 2029 no SUS.

Ano	Demanda anual		Total
	Dasatinibe	Nilotinibe	
2025	2.697	3.028	5.725
2026	2.767	3.232	5.999
2027	2.838	3.435	6.273
2028	2.908	3.639	6.547
2029	2.979	3.843	6.822

Fonte: Empresa Pfizer. Consulta Pública nº77/2024

Para o cenário base o demandante adotou a premissa de que o bosutinibe atingiria 10% do mercado no primeiro ano, crescendo gradativamente 5% ao ano e atingindo 30% em 5 anos (Tabela 17).

Tabela 17. Participação de mercado dos medicamentos utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica em segunda linha.

Tecnologia	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Dasatinibe</b>	43%	40%	36%	33%	30%
<b>Nilotinibe</b>	47%	45%	44%	42%	40%
<b>Bosutinibe</b>	10%	15%	20%	25%	30%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Fonte: Empresa Pfizer. Consulta Pública nº77/2024

Considerando essas informações o total de pacientes no cenário base em uso de bosutinibe seria de 573 no primeiro ano e 2047 no quinto ano (Tabela 18).

Tabela 18. Total de pacientes com LMC em segunda linha de tratamento no SUS

Tecnologia	2025	2026	2027	2028	2029
Dasatinibe	2.462	2.400	2.258	2.161	2.047
Nilotinibe	2.691	2.700	2.760	2.750	2.729
Bosutinibe	573	900	1.255	1.637	2.047
<b>Total</b>	<b>5.725</b>	<b>5.999</b>	<b>6.273</b>	<b>6.547</b>	<b>6.822</b>

Fonte: Empresa Pfizer. Consulta Pública nº77/2024

O resultado final da análise do impacto orçamentário variou de R\$ 574 milhões incrementais no primeiro ano e economia de R\$ 57 milhões no quinto ano (Tabela 19. Impacto orçamentário incremental (cenário base) com a incorporação de bosutinibe (população elegível atualizada na consulta pública), compra centralizada.Tabela 19). Isso se deve ao fato de a participação de mercado do nilotinibe é maior e o custo anual também é superior ao custo com bosutinibe ou dasatinibe.

Tabela 19. Impacto orçamentário incremental (cenário base) com a incorporação de bosutinibe (população elegível atualizada na consulta pública), compra centralizada.

Ano	Cenário sem bosutinibe	Cenário com bosutinibe	Custo incremental
2025	R\$ 154.124.760,49	R\$ 154.728.399,55	R\$ 574.203,15
2026	R\$ 137.726.228,63	R\$ 138.359.323,07	R\$ 607.449,30
2027	R\$ 126.949.788,23	R\$ 127.686.704,10	R\$ 717.883,34
2028	R\$ 118.836.676,81	R\$ 119.252.973,36	R\$ 399.184,97
2029	R\$ 112.437.147,42	R\$ 112.410.008,95	-R\$ 57.620,73
<b>Total</b>	<b>R\$ 650.074.601,57</b>	<b>R\$ 652.437.409,03</b>	<b>R\$ 2.241.100,03</b>

Fonte: Empresa Pfizer. Consulta Pública nº77/2024

Com a população atualizada, o demandante também informou os valores em um cenário alternativo, com *market share* variando de 25% a 45% com bosutinibe, resultando em economia de R\$ 3,4 milhões (Tabela 20).

Tabela 20. Impacto orçamentário incremental (cenário alternativo) com a incorporação de bosutinibe (população elegível atualizada na consulta pública), compra centralizada.

Ano	Cenário sem bosutinibe	Cenário com bosutinibe	Custo incremental
2025	R\$ 154.154.196,40	R\$ 153.395.939,93	-R\$ 758.256,47
2026	R\$ 137.751.873,77	R\$ 137.285.873,82	-R\$ 465.999,95
2027	R\$ 126.968.820,76	R\$ 126.671.251,29	-R\$ 297.569,47
2028	R\$ 118.853.788,39	R\$ 118.197.230,47	-R\$ 656.557,92
2029	R\$ 112.467.629,68	R\$ 111.268.430,53	-R\$ 1.199.199,15
<b>Total</b>	<b>R\$ 650.196.309,00</b>	<b>R\$ 646.818.726,04</b>	<b>-R\$ 3.377.582,96</b>

O que determinou o incremento (cenário base) ou economia (cenário alternativo) foi o percentual de uso do bosutinibe em relação aos medicamentos já disponibilizados no SUS (dasatinibe e nilotinibe). Quanto menor for o uso de nilotinibe, maior será a economia com bosutinibe. Todos os valores apresentados se aplicam para o caso da incorporação com compra centralizada no Ministério da Saúde.

Para fins de ilustração, a Secretaria Executiva procedeu à análise do impacto orçamentário com o valor do medicamento sendo comercializado entre a empresa Pfizer Brasil e CACONs. Conforme informado pelo demandante, neste caso incidiriam impostos no montante de 30% e o valor unitário do comprimido seria de R\$ 120,21. Mantendo as mesmas premissas de população e *market share* do cenário base, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 46,9 milhões.

Tabela 21. Impacto orçamentário incremental (cenário base) com a incorporação de bosutinibe (população elegível atualizada na consulta pública), compra realizada pelos CACONS.

Ano	População total elegível à 2 <sup>a</sup> linha	Impacto orçamentário com comparadores <sup>1</sup> (Cenário base)	Market-share com bosutinibe	Impacto orçamentário com comparadores <sup>1</sup> e bosutinibe	Impacto Orçamentário Incremental
1	5725	R\$ 154.154.196,40	10%	R\$ 161.302.748,89	R\$ 7.148.552,49
2	5999	R\$ 137.751.873,77	15%	R\$ 146.503.041,08	R\$ 8.751.167,31
3	6273	R\$ 126.968.820,76	20%	R\$ 136.967.015,14	R\$ 9.998.194,38
4	6547	R\$ 118.853.788,39	25%	R\$ 129.344.123,84	R\$ 10.490.335,45
5	6822	R\$ 112.467.629,68	30%	R\$ 123.069.096,83	R\$ 10.601.467,14
Total em 5 anos		R\$ 650.196.309,00	---	R\$ 697.186.025,77	R\$ 46.989.716,77

Salienta-se que após o período da consulta pública nº 77/2024 houve a recomendação de incorporação do medicamento ponatinibe para o tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, ou seja, tratamento em 3<sup>a</sup> linha. Esta recomendação por parte da Conitec ocorreu no dia 11 de dezembro de 2024, na 21<sup>a</sup> Reunião Extraordinária, com registro de deliberação nº 957/2024. Por conta dessa recomendação, a empresa Pfizer apresentou durante a 137<sup>a</sup> reunião ordinária da Conitec a análise do impacto orçamentário com o uso de ponatinibe em terceira linha, visto que na análise de sensibilidade da avaliação econômica, o parâmetro “custo pós progressão da doença” foi o que mais impactou nos resultados.

Como esta análise foi conduzida após o término da consulta pública, os resultados aqui informados foram obtidos da apresentação da empresa Pfizer durante a 137<sup>a</sup> reunião ordinária da Conitec, de modo que informações relevantes não foram acessadas pela Secretaria Executiva, dentre elas, a descrição de como foram calculadas as utilidades utilizadas no modelo no estado de pós-progressão e valores assumidos para o tratamento em 3<sup>a</sup> linha.

O cenário estimado com a incorporação do ponatinibe em 3<sup>a</sup> linha resultou em economia no impacto orçamentário, variando na economia de aproximadamente R\$ 1,7 milhões, no primeiro ano, a R\$ 24,1 milhões no quinto ano, totalizando a economia de R\$ 64 milhões em cinco anos. Destaca-se que este cenário foi baseado na recomendação da Conitec. A publicação da portaria efetivando a incorporação, ocorreu apenas em 03 de fevereiro de 2025.

### 13.1.3 Avaliação qualitativa

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 77/2024, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®*.

A maioria dos participantes manifestou-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada (36; 94,7%), posicionando-se contrariamente à recomendação inicial da Conitec. A necessidade de alternativas terapêuticas para o tratamento de LMC (especialmente em casos de falha ou intolerabilidade a outros medicamentos e de ocorrência de comorbidades), a redução de custos para o sistema de saúde e a melhora da qualidade de vida do paciente foram mencionadas pelos participantes como os principais argumentos favoráveis à incorporação do bosutinibe no SUS (Quadro 9).

Quadro 9. Argumentos favoráveis à incorporação do bosutinibe para o tratamento de segunda linha de pacientes com LMC com cromossomo Philadelphia positivo com resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe nas contribuições recebidas na CP nº 77/2024.

Argumentos		Trechos ilustrativos
Alternativa terapêutica para tratamento de LMC	Falha ou intolerabilidade a outros medicamentos	<p>“Mais uma opção para pacientes portadores de LMC resistentes ou refratários.” (Profissional de saúde)</p> <p>“É mais uma opção para nós, pacientes, quando não obtemos a resposta adequada com os outros inibidores.” (Paciente)</p>
	Existência de comorbidades	<p>“Importante no manejo dos pacientes refratários ou intolerantes que possuem muitas comorbidades que contraindicam o uso das opções disponíveis.” (Profissional de saúde)</p> <p>“É muito importante termos disponível um terceiro TKI de segunda geração para os nossos pacientes, uma vez que muitos pacientes são intolerantes ou resistentes a duas linhas prévia e tem comorbidades que impedem o uso de um ou outro TKI.” (Profissional de saúde)</p>
Redução de custos para o sistema de saúde		<p>“Quanto mais os novos medicamentos serem incorporados no Sus, além de dar oportunidade de novos tratamentos também acredito que reduza o custo do paciente tomando remédios que não tem um resultado positivo acarretando um custo maior para o próprio sistema de saúde.” (Interessado no tema)</p>

Melhora da qualidade de vida	"Atualmente muitos pacientes da primeira, segunda ou terceira linha de tratamento contra LMC tem dificuldades de adaptação aos remédios cobertos pelo SUS. Deve-se incorporar na grade do SUS para melhorar a qualidade de vida dos pacientes." (Paciente)
------------------------------	--

Fonte: CP nº 77/2024, Conitec.

A experiência com o medicamento avaliado foi reportada por 17 participantes (44,7%), sendo predominante entre profissionais de saúde (16; 42,1%). A resposta ao tratamento de segunda linha e a segurança da tecnologia – com destaque para a sua tolerabilidade em pacientes com comorbidades e para a baixa ocorrência de eventos adversos – foram referidos como efeitos positivos e facilidades. Entre os efeitos negativos e dificuldades, destacaram-se os eventos adversos, que foram considerados administráveis e de fácil manejo clínico, sobretudo por profissionais de saúde (Quadro 10).

Quadro 10. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 77/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados ao medicamento avaliado.

Efeitos	Categorias		Trechos ilustrativos
Efeitos positivos e facilidades	Resposta ao tratamento de segunda linha		<p>"Boa resposta em segunda linha." (Profissional de saúde)</p> <p>"O bosutinibe é uma ótima opção de tratamento para pacientes com falha ao imatinibe. Na minha experiência com a medicação em estudos clínicos, também pude observar bons resultados no tratamento de 1<sup>a</sup> linha e 3<sup>a</sup> linha." (Profissional de saúde)</p>
	Segurança	Tolerabilidade em pacientes com comorbidades	<p>"Tivemos boa taxa de resposta naqueles pacientes que recaíram, com boa tolerância principalmente nos pacientes com comorbidades cardiovasculares." (Profissional de saúde)</p>
		Baixa ocorrência de eventos adversos	<p>"Poucos efeitos colaterais." (Profissional de saúde)</p>

<b>Efeitos negativos e dificuldades</b>	Eventos adversos	<p>“Pode apresentar o evento adverso de diarreia, porém é facilmente manejável com redução da dose.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Efeitos colaterais transitórios como diarreia podem ocorrer, mas são manejáveis, como acontece com o imatinibe.” (Profissional de saúde)</p>
---	------------------	---

Fonte: CP nº 77/2024, Conitec.

No que se refere a outras tecnologias para tratamento de LMC, os medicamentos mais citados pelos respondentes foram imatinibe, desatinibe, nilotinibe, ponatinibe e asciminibe (Figura 13).

Figura 13. Frequência de outros medicamentos para o tratamento de LMC citados pelos participantes.



Fonte: CP nº 77/2024, Conitec.

Na visão dos participantes, o controle da LMC e a redução dos sintomas da doença configuraram-se como efeitos positivos e facilidades das tecnologias citadas. Por outro lado, a ocorrência de eventos adversos graves e a falha terapêutica foram reportados como os principais efeitos negativos e dificuldades associados aos referidos medicamentos (Quadro 11).

Quadro 11. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 77/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outros medicamentos para o tratamento.

Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos
<b>Efeitos positivos e facilidades</b>	Controle da doença	“Boas respostas para controle da doença.” (Profissional de saúde)
	Redução de sintomas	“Redução da proteína tirosina quinase no meu sangue. Normalização das minhas taxas sanguíneas.” (Paciente)

<b>Efeitos negativos e dificuldades</b>	Eventos adversos graves	“Perda de resposta ao tratamento, toxicidade hematológica, hepática, gastrointestinal, evolução para LMA.” (Profissional de saúde)
	Falha terapêutica	“Tive melhorias, mas a doença voltou.” (Paciente) “Não tive resposta molecular.” (Paciente)

Fonte: CP Nº 77/2024, Conitec.

Diante do exposto, nas contribuições à consulta pública em análise, a demanda por opções terapêuticas para LMC (sobretudo, em situações de falha e intolerabilidade aos tratamentos disponíveis, bem como da ocorrência de comorbidades), a redução de custos ao SUS e a melhora da qualidade de vida dos pacientes com LMC foram os elementos favoráveis à incorporação do bosutinibe ao SUS destacados pelos respondentes (Figura 14).

Além disso, a boa resposta ao tratamento de segunda linha e o perfil de segurança do medicamento avaliado, a boa tolerabilidade em pacientes com comorbidades e a baixa ocorrência de eventos adversos em comparação com as tecnologias disponíveis foram destacados como efeitos positivos e facilidades do bosutinibe. Complementarmente, a existência de eventos adversos associados à tecnologia avaliada foi percebida como efeito negativo da tecnologia, mas tendo sido considerado clinicamente manejável (Figura 14).

No que tange à experiência com outras tecnologias, os participantes enfatizaram especialmente o controle da doença e a redução de sintomas para LMV como aspectos positivos e os eventos adversos e a falha terapêutica associados como efeitos negativos, respectivamente (Figura 14).

Figura 14. Mapa temático das contribuições recebidas na Consulta Pública nº 77/2024 - relativa às propostas de incorporação 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.



Fonte: CP nº 77/2024, Conitec.

## 14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 12/02/2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação do bosutinibe no 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. A decisão se baseou no fato de o SUS já disponibilizar duas alternativas terapêuticas para o tratamento em segunda linha da leucemia mieloide crônica. Apesar da existência de um nicho de pacientes que poderiam se beneficiar do medicamento, há incerteza quanto ao real benefício clínico e a frequência de doença cardiovascular para justificar a incorporação. A eficiência econômica foi observada somente no cenário da compra centralizada. Considerando que não cabe à Conitec definir os meios de financiamento das tecnologias incorporadas, os membros tomaram a decisão com base no cenário de compra realizada pelos CACONS, que é como a assistência oncológica está organizada. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 969/2025.

## 15. DECISÃO

### PORTRARIA SECTICS/MS Nº 42, DE 27 DE MAIO DE 2025

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o 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. Ref.: 25000.089620/2024-96.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o 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.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**FERNANDA DE NEGRI**

## 16. 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, Saußele 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 JorgeE, 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, Nardozza 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>

## 16. 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 patenteado, 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 sobremodo 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](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](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](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.

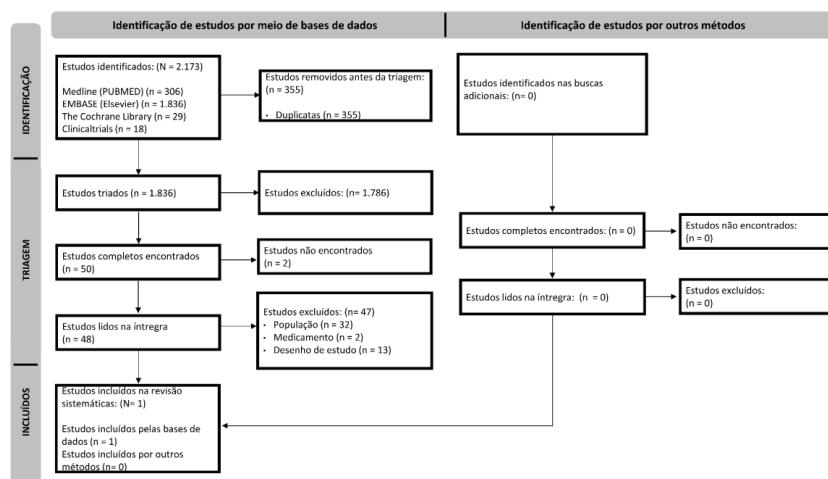
## 17. ANEXOS

### 1. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante

**Quadro 12. 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 (bosulf) 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 'bosulf' 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 Bosulf #8 #6 OR #7 #9 MeSH descriptor: [Dasatinib] explode all trees #10 Sprycel #11 #9 OR #10 #12 Nilotinib #13 Tasigna 46 #14 #12 OR #13 #15 #11 OR #14 #16 #5 AND #8 AND #15	29
Clinicaltrials.gov	Chronic Myeloid Leukemia AND Bosutinib AND (Dasatinib OR Nilotinib)	18
<b>Total</b>		<b>2.191</b>

## Anexo 2.



**Figura 15. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.**

Fonte: Dossiê do demandante, página 110.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**