



**Bosulif®**  
**bosutinibe monoidratado**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** Bosulif®

**Nome genérico:** bosutinibe monoidratado

**APRESENTAÇÕES**

Bosulif® 100 mg em embalagens contendo 120 comprimidos revestidos.

Bosulif® 400 mg ou 500 mg em embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Bosulif® 100 mg contém bosutinibe monoidratado equivalente a 100 mg de bosutinibe.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, poloxâmer, povidona, água purificada, estearato de magnésio e Opadry® II amarelo (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol/polietilenoglicol, talco e óxido de ferro amarelo).

Cada comprimido revestido de Bosulif® 400 mg contém bosutinibe monoidratado equivalente a 400 mg de bosutinibe.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, poloxâmer, povidona, água purificada, estearato de magnésio e Opadry® II amarelo (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol/polietilenoglicol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

Cada comprimido revestido de Bosulif® 500 mg contém bosutinibe monoidratado equivalente a 500 mg de bosutinibe.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, poloxâmer, povidona, água purificada, estearato de magnésio e Opadry® II vermelho (álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol/polietilenoglicol, talco e óxido de ferro vermelho).



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Bosulif® (bosutinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) na fase crônica (FC) recém-diagnosticada.

O bosutinibe é indicado para o 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.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudo de 400 mg de bosutinibe em LMC FC recém-diagnosticada

Um estudo de superioridade multicêntrico, aberto, de Fase 3, de 2 braços foi conduzido para investigar a eficácia e a segurança de bosutinibe 400 mg uma vez ao dia, isoladamente, em comparação ao imatinibe 400 mg uma vez ao dia, isoladamente, em pacientes adultos com LMC Ph+ FC recém-diagnosticada. O estudo randomizou 536 pacientes (268 em cada grupo de tratamento) com LMC Ph+ ou Ph- FC recém-diagnosticada (população com intenção de tratar [ITT]), incluindo 487 pacientes com LMC Ph+ abrangendo transcrições de b2a2 e/ou b3a2 na avaliação inicial e cópias de BCR-ABL na avaliação inicial >0 (população com intenção de tratar modificada [mITT]). A população mITT excluiu 12 pacientes com Ph- (isto é, 0 de  $\geq 10-99$  metáfases na avaliação inicial; 6 em cada grupo de tratamento), 8 pacientes com transcrições atípicas (3 tratados com bosutinibe e 5 tratados com imatinibe) e 31 pacientes com status de Ph desconhecido (13 tratados com bosutinibe e 18 tratados com imatinibe, incluindo 2 pacientes tratados com imatinibe também listados como tendo transcrições atípicas).

O desfecho de eficácia primário foi a proporção de pacientes que demonstraram uma resposta molecular maior (RMM) do desfecho primário em 12 meses (48 semanas) no braço de bosutinibe em comparação à do braço de imatinibe na população mITT. A RMM foi definida como  $\leq 0,1\%$  de BCR-ABL (correspondente a uma redução de  $\log \geq 3$  a partir do valor basal padronizado) com um mínimo de 3000 transcrições ABL, conforme avaliado pelo laboratório central. Os desfechos secundários de eficácia incluíram RMM em até 18 meses (72 semanas), duração da RMM, resposta citogenética completa (CCyR) em até 12 meses, duração da CCyR, sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG). A CCyR em até 12 meses foi definida como a ausência de metáfases do Ph+ na análise de bandas cromossômicas de  $\geq 20$  metáfases derivadas do aspirado da medula óssea ou RMM se uma avaliação citogenética adequada estivesse indisponível. Os valores p para desfechos diferentes da RMM aos 12 meses, da CCyR em até 12 meses e RMM em até 18 meses não foram ajustados para comparações múltiplas.

As características na avaliação inicial para a população mITT foram bem equilibradas entre os 2 grupos de tratamento no que diz respeito à idade (a idade mediana foi de 52 anos para o grupo do bosutinibe e de 53 anos para o grupo do imatinibe com 19,5% e 17,4% dos pacientes com 65 anos ou mais, respectivamente); gênero (mulheres 42,3% e 44,0%, respectivamente); e raça (caucasiana 78,0% e 77,6%, asiática 12,2% e 12,4%, negra ou afro-americana 4,1% e 4,1% e outras 5,7% e 5,4%, respectivamente e 1 desconhecido no grupo do imatinibe); e pontuação de risco Sokal (baixo risco 35,0% e 39,4%, risco intermediário 43,5% e 38,2%, alto risco 21,5% e 22,4%, respectivamente). As características na avaliação inicial foram similares na população ITT.

Após 60 meses de acompanhamento na população mITT, 60,2% dos pacientes tratados com bosutinibe (N=246) e 59,8% dos pacientes tratados com imatinibe (N=239) ainda estavam recebendo tratamento de primeira linha.

Após 60 meses de acompanhamento na população mITT, descontinuações devido à progressão da doença para LMC de fase acelerada ou blástica em pacientes tratados com bosutinibe foram de 0,8% em comparação com 1,7% para os pacientes tratados com imatinibe. Seis (2,4%) pacientes recebendo bosutinibe e sete (2,9%) pacientes recebendo imatinibe se transformaram em LMC (FA) ou LMC (FB). Descontinuações devido a resposta não ideal ou falha de tratamento, conforme avaliado pelo investigador, ocorreram para 5,3% dos pacientes no grupo tratado com bosutinibe em comparação com 15,5% dos pacientes tratados com imatinibe. Doze (4,9%) pacientes recebendo bosutinibe e quatorze (5,8%) pacientes recebendo imatinibe morreram durante o estudo. Houve 3 e 4 mortes durante o tratamento (até 28 dias após a última dose do medicamento em estudo) nos grupos bosutinibe e imatinibe, respectivamente. Não houve mortes relacionadas ao tratamento no grupo bosutinibe e 1 morte relacionada ao tratamento por sepse no grupo imatinibe. Não ocorreram transformações adicionais na população ITT, houve 2 mortes adicionais no braço de bosutinibe na população ITT.

Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1. Resumo da RMM nos Meses 12 e 18, RMM até o Mês 18 e CCyR até o Mês 12, por grupo de tratamento na população mITT**

Resposta	Bosutinibe (N = 246)	Imatinibe (N = 241)	Razão de chances (IC de 95%) <sup>a</sup>
<b>Resposta molecular maior</b>			
RMM no Mês 12, n (%) (IC de 95%)	116 (47,2) (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
Valor p unilateral	0,0100 <sup>b</sup>		
RMM no Mês 18, n (%) (IC de 95%)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
Valor p unilateral	0,0208 <sup>c</sup>		
RMM até o Mês 18, n (%) (IC de 95%)	150 (61,0) (54,9; 67,1)	127 (52,7) (46,4; 59,0)	1,42 (0,99; 2,04)
Valor p unilateral	0,0303 <sup>c</sup>		
<b>Resposta citogenética completa</b>			
CCyR até o Mês 12, n (%) (IC de 95%)	190 (77,2) <sup>b</sup> (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
Valor p unilateral	0,0037 <sup>b</sup>		

Abreviações: BCR-ABL = região de ponto de quebra-Abelson; IC = intervalo de confiança; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CCyR = resposta citogenética completa; mITT = intenção de tratar modificada; RMM = resposta molecular maior; N/n = número de pacientes; Ph+ = positivo para cromossomo Philadelphia.

<sup>a</sup> Ajustado para região geográfica e pontuação de Sokal na randomização.

<sup>b</sup> Comparação de significância estatística no nível de significância pré-especificado; com base no teste de CMH estratificado por região geográfica e pontuação de Sokal na randomização.

<sup>c</sup> Com base no teste CMH estratificado por região geográfica e pontuação de Sokal na randomização.

Fonte: CSR do B1871053 Tabela 24 (RMM); Tabela 26 (CCyR); Tabela 25 e Tabela 27 (ICs de 95%), Estudo 1053 Tabela Suplementar CSR 14.2.1.3, Estudo 1053 Tabela Suplementar CSR 14.2.2.1.4.1.

Observação: A RMM foi definida como uma razão de  $\leq 0,1\%$  BCR-ABL em escala internacional (correspondente a uma redução de  $\geq 3$  logs a partir do valor basal padronizado) com um mínimo de 3000 transcrições ABL avaliadas pelo laboratório central. A resposta citogenética completa foi definida como a ausência de metáfases Ph+ na análise de bandas cromossômicas de metáfases  $\geq 20$  derivadas do aspirado da medula óssea ou RMM se uma avaliação citogenética adequada não estivesse disponível.

Testes *in vitro* indicaram que bosutinibe teve atividade limitada contra as mutações T315I ou V299L. Deste modo, não é esperado uma resposta clínica em pacientes com estas mutações.

A taxa de RMM no mês 12 para todos os participantes randomizados (população ITT) foi consistente com a população mITT (46,6% [IC de 95%: 40,7%, 52,6%] no braço de bosutinibe e 36,2% [IC de 95%: 30,4%, 41,9%] no braço de imatinibe, razão de chances de 1,57 [IC de 95%: 1,10, 2,22]).

No mês 12, a taxa de RM<sup>4</sup> (definida como  $\leq 0,01\%$  de BCR-ABL [correspondente a uma redução  $\geq 4$  log a partir do valor inicial padronizado] com um mínimo de 9800 transcrições de ABL) foi maior no grupo de tratamento com bosutinibe em comparação ao grupo de tratamento com imatinibe na população mITT (20,7% [IC de 95%: 15,7%, 25,8%] versus 12,0% [IC de 95%: 7,9%, 16,1%], respectivamente, razão de chances (OR) 1,88 [IC de 95%: 1,15, 3,08], valor p unilateral = 0,0052).

Nos meses 3, 6 e 9, a proporção de pacientes com RMM foi maior no grupo de tratamento com bosutinibe em comparação ao grupo de tratamento com imatinibe (Tabela 2).

**Tabela 2. Comparação da resposta molecular maior (RMM) nos meses 3, 6 e 9 por tratamento na população com intenção de tratar modificada (mITT)**

Tempo	Número (%) de participantes com RMM		Razão de chances (IC de 95%) <sup>a</sup>
	bosutinibe (N=246)	imatinibe (N=241)	
Mês 3 (IC de 95%)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
Valor p unilateral <sup>b</sup>	0,0578		
Mês 6 (IC de 95%)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
Valor p unilateral <sup>b</sup>	< 0,0001		
Mês 9 (IC de 95%)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
Valor p unilateral <sup>b</sup>	0,0015		

Abreviações: BCR-ABL = região de ponto de quebra-Abelson; IC = intervalo de confiança; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; mITT = intenção de tratar modificada; RMM = resposta molecular maior, N = número de pacientes.

<sup>a</sup> Ajustado para região geográfica e pontuação de Sokal na randomização.

<sup>b</sup> Com base no teste CMH estratificado por região geográfica e pontuação de Sokal na randomização.

Observação: As porcentagens foram baseadas no número de participantes em cada grupo de tratamento. A RMM foi definida como uma razão de  $\leq 0,1\%$  BCR-ABL em escala internacional (correspondente a uma redução de  $\geq 3$  logs a partir do valor basal padronizado) com um mínimo de 3000 transcrições ABL avaliadas pelo laboratório central.

No mês 60 na população mITT, a proporção de pacientes com RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> foi maior no grupo bosutinibe em comparação com o grupo imatinibe (Tabela 3). A RMM no Mês 60 na população ITT também foi consistente com a população mITT (1,57 [IC de 95%: 1,08, 2,28]). As taxas de RMM até o Mês 60 nos subgrupos de risco de Sokal estão resumidas na Tabela 4.

**Tabela 3. Resumo da Resposta Molecular até o Mês 60 na População mITT**

Resposta	bosutinibe (N=246)	imatinibe (N=241)	Razão de chances (IC de 95%)
<b>Resposta molecular até o Mês 60, n (%) (IC de 95%)</b>			
RMM	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
RM <sup>4</sup>	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
RM <sup>4,5</sup>	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Nota: RMM/ RM<sup>4</sup>/ RM<sup>4,5</sup> foram definidas como razão  $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$  BCR-ABL/ABL em escala internacional (correspondendo a  $\geq 3/4/4,5$  log de redução da linha de base padronizada) com um mínimo de 3.000/9.800/30.990 transcrições de ABL avaliadas pelo laboratório central.

Abreviações: BCR-ABL=região de cluster de ponto de interrupção Abelson; IC=intervalo de confiança; mITT=intenção de tratamento modificada; RMM=resposta molecular principal; RM=resposta molecular; N/n=número de pacientes.

<sup>a</sup> Ajustado para região geográfica e pontuação de Sokal na randomização.

**Tabela 4. Resumo da RMM até o Mês 60 por pontuação de risco Sokal na população mITT**

Resposta	bosutinibe	imatinibe	Razão de chances (IC de 95%)
Baixo risco de Sokal RMM, n (%) (IC de 95%)	N=86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Intermediário risco de Sokal RMM, n (%) (IC de 95%)	N=107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Alto risco de Sokal RMM, n (%) (IC de 95%)	N=53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

Nota: As porcentagens foram baseadas no número de pacientes em cada grupo de tratamento. A RMM foi definida como razão BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  em escala internacional (correspondendo a redução  $\geq 3$  log da linha de base padronizada) com um mínimo de 3.000 transcrições ABL avaliadas pelo laboratório central.

Abreviações: BCR-ABL=região de cluster de ponto de interrupção Abelson; IC=intervalo de confiança; mITT=intenção de tratamento modificada; RMM=resposta molecular principal; N/n=número de pacientes.

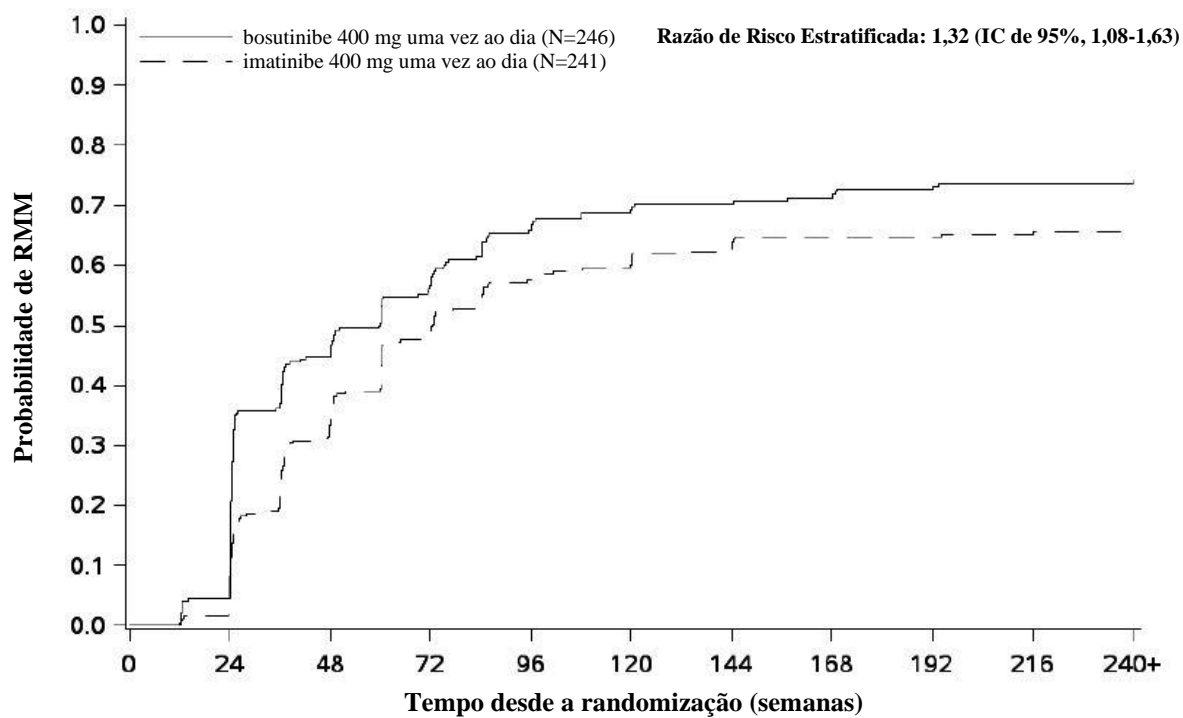
A incidência cumulativa de CCyR ajustada para o risco concorrente de descontinuação do tratamento sem CCyR foi maior no grupo de tratamento com bosutinibe em comparação com o grupo de tratamento com imatinibe na população mITT (83,3% [IC de 95%: 78,1%, 87,4%] versus 76,8% [IC de 95%: 70,9%, 81,6%] no Mês 60; razão de risco [HR] a partir de um modelo de riscos subdistributivos proporcionais estratificados: 1,35, [IC de 95%: 1,11, 1,64]). O tempo mediano para CCyR (somente respondedores) foi 24,0 semanas (intervalo: 11,4 a 120,7) no grupo do bosutinibe em comparação com 24,3 semanas (intervalo: 11,4 a 96,6) no grupo do imatinibe.

O tempo médio para RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4.5</sup> (somente respondedores) foi de 36,1 semanas (intervalo: 11,9 a 241,9), 83,7 semanas (intervalo: 12,4 a 244,3) e 108,0 semanas (intervalo: 24,1 a 242,1), respectivamente, para o grupo de tratamento com bosutinibe versus 47,7 semanas (intervalo: 12,1 a 216,1), 84,4 semanas (intervalo: 23,6 a 241,9) e 120,4 semanas (intervalo: 24,6 a 240,7), respectivamente, para o grupo de tratamento com imatinibe na população mITT.

A incidência cumulativa de RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4.5</sup> ajustada para o risco competitivo de descontinuação do tratamento sem o evento foi maior com bosutinibe em comparação com imatinibe, conforme mostrado nas Figuras 1 a 3.



Figura 1 - Incidência cumulativa de RMM (população mITT)

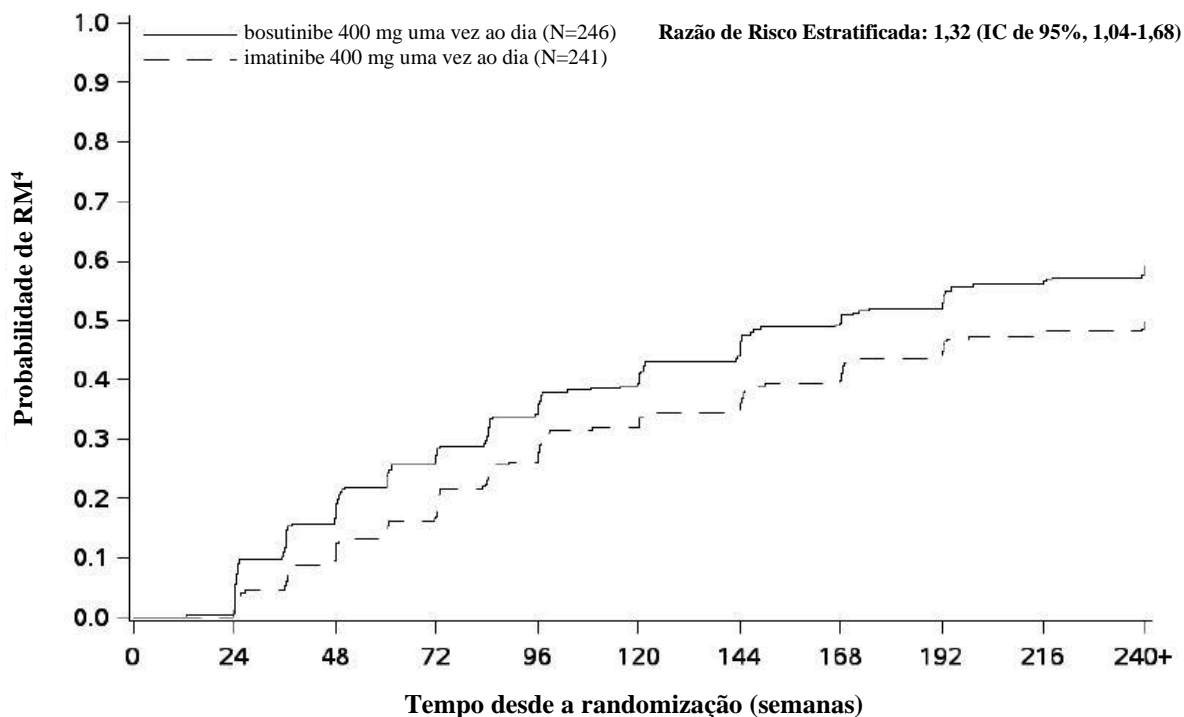


Número em risco (Eventos Cumulativos)

bosutinibe:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
imatinibe:	241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)



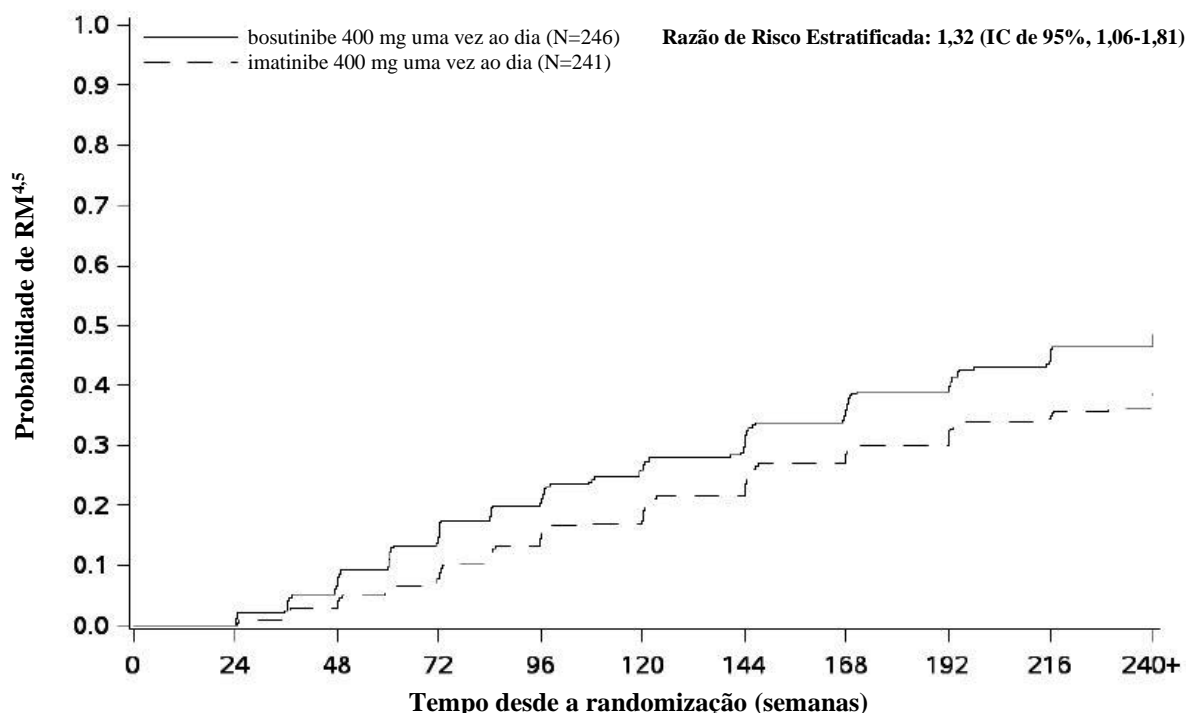
Figura 2 - Incidência cumulativa de RM<sup>4</sup> (população mITT)



Número em risco (Eventos Cumulativos)

bosutinibe:	246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
imatinibe:	241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	28(120)

**Figura 3 - Incidência cumulativa de RM<sup>4,5</sup> (população mITT)**



**Número em risco (Eventos Cumulativos)**

<b>bosutinibe:</b>	246(0)	218(0)	185(16)	159(36)	138(50)	116(64)	103(76)	89(88)	76(98)	65(108)	50(119)
<b>imatinibe:</b>	241(0)	210(0)	188(8)	155(19)	128(35)	118(42)	107(54)	86(69)	79(73)	67(83)	47(93)

Na população mITT, entre os pacientes que alcançaram CCyR, a estimativa de Kaplan-Meier de manter uma resposta no Ano 4 foi de 97,4% (IC de 95%: 93,9%, 98,9%) e 93,7% (IC de 95%: 88,9%, 96,5%) nos grupos bosutinibe e imatinibe (HR 0,39 [IC 95%: 0,14, 1,13]), respectivamente. Entre os pacientes que atingiram RMM, a estimativa de Kaplan-Meier de manter uma resposta no Ano 4 foi de 92,2% (IC 95%: 86,8%, 95,4%) e 92,0% (IC 95%: 85,9%, 95,5%) nos grupos de bosutinibe e de imatinibe (HR 1,09 [IC de 95%: 0,49, 2,44]), respectivamente.

No Mês 60, 43,9% (IC de 95%: 37,7%, 50,1%) e 38,6% (IC de 95%: 32,4%, 44,7%) dos pacientes tratados com bosutinibe e imatinibe (OR 1,24 [IC de 95%: 0,87, 1,78]) na população mITT, respectivamente, tiveram RM<sup>4</sup> sustentado definido pelos seguintes critérios: tratamento por pelo menos 3 anos com pelo menos RM<sup>4</sup> em todas as avaliações durante um período de 1 ano.

A incidência cumulativa de eventos de SLE durante o tratamento no Mês 60 na população mITT foi de 6,9% (IC de 95%: 4,2%, 10,5%) no braço de bosutinibe e 10,4% (IC de 95%: 6,9%, 14,6%) no braço de imatinibe (HR 0,64, IC de 95%: 0,35, 1,17).

As estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida global (SG) no Mês 60 para pacientes com bosutinibe e imatinibe na população mITT foram 94,9% (IC de 95%: 91,1%, 97,0%) e 94,0% (IC de 95%: 90,1%, 96,4%), respectivamente, (HR 0,80, IC de 95%: 0,37, 1,73).

Em uma análise retrospectiva, entre os pacientes avaliáveis na população ITT, mais pacientes no braço de bosutinibe 200/248 (80,6%) alcançaram resposta molecular precoce (transcrições de BCR-ABL1 ≤10% em 3 meses) em comparação com pacientes no braço de imatinibe 153/253 (60,5%), OR 2,72 (IC de 95%: 1,82, 4,08). Os resultados do resultado estão resumidos na Tabela 5.



**Tabela 5. Resultados no Mês 60 em pacientes com bosutinibe com BCR-ABL  $\leq$  10% vs  $>$  10% no Mês 3 na população ITT**

<b>bosutinibe (N=248)</b>	<b>Pacientes com BCR-ABL <math>\leq</math> 10% em 3 meses (N=200)</b>	<b>Pacientes com BCR-ABL <math>&gt;</math> 10% em 3 meses (N=48)</b>	<b>Razão de risco (IC de 95%)<sup>a</sup></b>
Incidência cumulativa de RMM, % (IC de 95%)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Incidência cumulativa de eventos SLE, % (IC de 95%)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Abreviações: BCR-ABL=região de cluster de ponto de interrupção Abelson; IC=intervalo de confiança; ITT=intenção de tratar; RMM=resposta molecular principal; SLE=sobrevida livre de eventos; N=número de pacientes com  $\geq$  3.000 cópias ABL no Mês 3.

<sup>a</sup> Ajustado para região geográfica e pontuação de Sokal na randomização.

Menos pacientes no braço do bosutinibe [6 (2,4%) bosutinibe e 12 (5,0%) imatinibe] tiveram mutações recentemente detectáveis em 60 meses na população mITT.

### **Fase 1/2 Estudo clínico em LMC resistente ou intolerante ao imatinibe em CP, AP e BP**

Um estudo multicêntrico aberto de Fase 1/2 de braço único foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de bosutinibe 500 mg uma vez ao dia em pacientes com LMC resistente ou intolerante ao imatinibe com coortes separadas para doença crônica, acelerada e fase blástica previamente tratadas com 1 inibidor de tirosina quinase (TKI) prévio (imatinibe) ou mais de 1 TKI (imatinibe seguido de dasatinibe e/ou nilotinibe). A definição de resistência ao imatinibe inclui falha em obter uma resposta hematológica completa (em 3 meses), resposta citogenética (em 6 meses) ou resposta citogenética maior (em 12 meses); ou progressão da doença após uma resposta citogenética ou hematológica prévia; ou presença de uma mutação genética no gene BCR-ABL associada à resistência ao imatinibe. A intolerância ao imatinibe foi definida como a incapacidade de tolerar 400 mg ou mais de imatinibe por dia ou a descontinuação do imatinibe devido à toxicidade. As definições de resistência e intolerância tanto ao dasatinibe como ao nilotinibe foram semelhantes às do imatinibe.

Houve 570 pacientes tratados com bosutinibe neste estudo, incluindo pacientes com LMC com CP tratados anteriormente com apenas 1 TKI anterior (imatinibe), pacientes com LMC com CP previamente tratados com imatinibe e pelo menos 1 TKI adicional (dasatinibe e/ou nilotinibe), pacientes com LMC em tratamento acelerado ou fase blástica previamente tratados com pelo menos 1 TKI (imatinibe) e pacientes com LLA Ph+ previamente tratados com pelo menos 1 TKI (imatinibe). Entre todos os pacientes tratados, 52,6% dos pacientes eram do sexo masculino, 65,8% eram brancos e 20,9% tinham 65 anos ou mais.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a taxa de resposta citogenética maior (MCyR) da Semana 24 em pacientes com LMC CP resistente a imatinibe previamente tratados com apenas 1 TKI anterior (imatinibe). Outros parâmetros de eficácia incluem as taxas cumulativas de resposta citogenética e molecular, tempo e duração das respostas citogenéticas e moleculares, resposta em mutações basais, transformação para AP/BP, sobrevida livre de progressão e SG para todas as coortes. Para pacientes com LMC AP e BP previamente tratados com pelo menos 1 TKI anterior (imatinibe), os desfechos adicionais foram respostas hematológicas cumulativas.

Os pacientes que ainda estavam recebendo bosutinibe no final do estudo de Fase 1/2 e estavam se beneficiando do tratamento com bosutinibe conforme julgado pelo investigador, bem como os pacientes que já tinham descontinuado o bosutinibe como parte do estudo de Fase 1/2 e estavam em acompanhamento de longo prazo para sobrevida ou completaram o estudo de Fase 1/2, eram elegíveis para inscrição no estudo de extensão. Cada paciente permaneceu no estudo de extensão, seja em tratamento com bosutinibe ou em acompanhamento de sobrevida de longo prazo, até o último paciente atingir 10 anos de acompanhamento, calculado a partir da data de sua primeira dose de bosutinibe administrada no estudo de Fase 1/2.

Os desfechos de eficácia do estudo de extensão incluíram a duração das respostas citogenéticas e moleculares, transformação para AP/BP, sobrevida livre de progressão e SG.

As análises de eficácia incluíram dados deste estudo de extensão completo.

### Pacientes com LMC CP

Resultados de eficácia a longo prazo para pacientes com LMC Ph+ CP previamente tratados com imatinibe e pelo menos 1 TKI adicional (acompanhamento mínimo de 120 meses, duração média do tratamento de 9 meses (intervalo: 0,23 a 164,28 meses) e 20,2% e 7,6% ainda em tratamento aos 60 e 120 meses, respectivamente) e os resultados para pacientes com LMC Ph+ CP previamente tratados apenas com imatinibe (acompanhamento mínimo de 120 meses, duração média do tratamento de 26 meses (intervalo: 0,16 a 170,49 meses) e 40,5% e 19,4% ainda em tratamento aos 60 e 120 meses, respectivamente) são apresentados na Tabela 6.

O MCyR na Semana 24 foi de 40,1% (IC de 95%: 34,1%, 46,3%) e 25,9% (IC de 95%: 18,1%, 35,0%) para pacientes com LMC Ph+ CP previamente tratados apenas com imatinibe e pacientes com LMC Ph+ CP previamente tratados com imatinibe e pelo menos 1 adicional, respectivamente. Após um acompanhamento mínimo de 60 meses para pacientes com LMC Ph+ CP previamente tratados apenas com imatinibe e 48 meses para pacientes com LMC Ph+ CP previamente tratados com imatinibe e pelo menos 1 adicional, MCyR cumulativo foi de 59,5% (IC de 95%: 53,3%, 65,5%) e 40,2% (IC de 95%: 31,0%, 49,9%), respectivamente. Alguns pacientes responderam inicialmente após esses respectivos acompanhamentos, conforme mostrado na Tabela 6 para o acompanhamento de 120 meses.

### Pacientes com LMC AP e BP

Resultados de eficácia a longo prazo para pacientes com LMC Ph+ AP (acompanhamento mínimo de 120 meses, duração média do tratamento de 10 meses [intervalo: 0,10 a 156,15 meses] e 12,7% e 7,6% ainda em tratamento aos 60 e 120 meses, respectivamente) e BP (acompanhamento mínimo até 120 meses, duração média do tratamento de 2,8 meses [intervalo: 0,03 a 71,38 meses] e 3,1% e 0% ainda em tratamento aos 60 e 120 meses, respectivamente) estão presentes na Tabela 6.

A resposta hematológica completa (CHR) e a resposta hematológica geral (OHR [resposta hematológica maior + retorno à fase crônica (RCP)]) na Semana 48 para LMC AP foi de 30,6% (IC de 95%: 20,2, 42,5) e 56,9% (44,7, 68,6), respectivamente, e para LMC BP foi de 16,7% (IC de 95%: 8,3%, 28,5%) e 28,3% (17,5%, 41,4%), respectivamente.

**Tabela 6. Resultados de eficácia em pacientes previamente tratados com LMC em fase crônica e avançada**

	LMC Ph+ CP apenas com tratamento prévio com imatinibe	LMC Ph+ CP com tratamento prévio com imatinibe e dasatinibe ou nilotinibe	Fase acelerada com tratamento prévio de pelo menos imatinibe	Fase blástica com tratamento prévio de pelo menos imatinibe
<b>Resposta citogenética cumulativa<sup>a</sup></b>	N=262	N=112	N=72	N=54
MCyR, % (IC de 95%)	59,9 (53,7;65,9)	42,0 (32,7;51,7)	40,3 (28,9;52,5)	37,0 (24,3;51,3)
CCyR, % (IC de 95%)	49,6 (43,4;55,8)	32,1 (23,6;41,6)	30,6 (20,2;42,5)	27,8 (16,5;41,6)
<b>Resposta molecular cumulativa<sup>a</sup></b>	N=197	N=107	N=54	N=48
RMM, % (IC de 95%)	42,1 (35,1;49,4)	17,8 (11,0;26,3)	16,7 (7,9;29,3)	10,4 (3,5;22,7)
RM <sup>4</sup> , % (IC de 95%)	37,1 (30,3;44,2)	15,0 (8,8;23,1)	13,0 (5,4;24,9)	10,4 (3,5;22,7)
<b>Tempo para MCyR apenas para respondedores<sup>b</sup>, mediana (intervalo), semanas</b>	12,3 (4,0;346,0)	12,3 (3,9;550,6)	12,0 (3,9;144,7)	8,2 (3,9;25,1)
<b>Duração do MCyR<sup>b</sup></b>	N=157	N=47	N=29	N=20
K-M no ano 5, % (IC de 95%)	70,7 (63,1;78,3)	66,6 (51,5;81,7)	40,8 (20,9;60,7)	21,2 (0,1;42,3)
K-M no ano 10, % (IC de 95%)	65,3 (56,6;74,0)	55,3 (36,3;74,4)	40,8 (20,9;60,7)	N/E
Mediana, semanas (IC de 95%)	N/R	N/R	84,0 (24,0;N/E)	29,1 (11,9;38,3)
<b>Tempo para CCyR apenas para respondedores<sup>b</sup>, mediana (intervalo), semanas</b>	24,0 (7,7;240,6)	24,0 (11,6;216,0)	23,8 (4,1;120,0)	8,4 (3,9;25,1)
<b>Duração de CCyR<sup>b</sup></b>	N=130	N=36	N=22	N=15
K-M no ano 5, % (IC de 95%)	69,7 (61,3;78,2)	54,4 (36,7;72,1)	40,0 (18,5;61,5)	24,9 (0,9;48,9)
K -M no ano 10, % (IC de 95%)	63,4 (54,0;72,8)	40,8 (22,0;59,6)	40,0 (18,5;61,5)	N/E
Mediana, semanas (IC de 95%)	N/R		72,0 (36,1;N/E)	20,0 (9,1;29,6)

		252,0 (24,0;N/E)		
<b>Tempo para RMM apenas para respondedores<sup>b</sup>, mediana (intervalo), semanas</b>	35,6 (3,1;367,1)	12,4 (4,0;171,7)	36,1 (12,1;144,1)	4,7 (3,9;168,9)
<b>Duração da RMM<sup>b</sup></b>	N=83	N=19	N=9	N=5
<b>K-M no ano 5, % (IC de 95%)</b>	74,1 (64,2;83,9)	70,0 (47,5;92,5)	66,7 (35,9;97,5)	60,0 (17,1;100,0)
<b>K-M no ano 10, % (IC de 95%)</b>	63,4 (50,2;76,6)	70,0 (47,5;92,5)	66,7 (35,9;97,5)	N/E
<b>Mediana, semanas (IC de 95%)</b>	N/R	N/R	N/R	N/R
<b>Tempo para RM<sup>4</sup> apenas para respondedores<sup>b</sup>, mediana (intervalo), semanas</b>	28,0 (3,1;583,1)	23,8 (4,0;240,1)	24,1 (22,9;96,0)	4,7 (3,9;284,9)
<b>Duração da RM<sup>4</sup> <sup>b,e</sup></b>	N=73	N/A	N/A	N/A
<b>K-M no ano 5, % (IC de 95%)</b>	74,7 (64,2;85,2)			
<b>K-M no ano 10, % (IC de 95%)</b>	60,8 (46,1;75,4)			
<b>Mediana, semanas (IC de 95%)</b>	N/R			
<b>Transformação para AP/BP<sup>c</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N/A
<b>Transformação durante o tratamento, n</b>	15	5	3	
<b>Sobrevida livre de progressão<sup>c</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>CumInc no ano 5, % (IC de 95%)<sup>d</sup></b>	19,7 (15,6;24,9)	24,4 (17,8;33,4)	41,8 (32,2;54,2)	67,2 (56,6;79,7)
<b>CumInc no ano 10, % (IC de 95%)<sup>d</sup></b>	23,9 (19,5;29,5)	26,9 (20,0;36,2)	41,8 (32,2;54,2)	N/E
<b>Sobrevida global<sup>c</sup></b>	N=284	N=119	N=79	N=64
<b>K-M no ano 5, % (IC de 95%)</b>	83,5 (78,7;88,3)	74,1 (64,8;83,4)	58,5 (46,9;70,2)	22,5 (7,1;37,9)
<b>K-M no ano 10, % (IC de 95%)</b>	71,5 (64,4;78,7)	60,4 (47,2;73,7)	50,7 (36,5;65,0)	22,5 (7,1;37,9)
<b>Mediana, meses (IC de 95%)</b>	N/R	N/R	N/R	10,9 (8,7;19,7)

Data da captura: Estudo de Fase 1/2 02 de outubro de 2015, Estudo de Extensão 02 de setembro de 2020.

Crítérios de resposta citogenética: MCyR incluiu respostas citogenéticas completas [0% de metáfases Ph+ da medula óssea ou < 1% de células positivas de hibridização in situ fluorescente (FISH)] ou parciais (1%-35%). As respostas citogenéticas foram baseadas na porcentagem de metáfases Ph+ entre  $\geq 20$  células metafásicas em cada amostra de medula óssea. A análise FISH ( $\geq 200$  células) pode ser usada para avaliações citogenéticas pós-basais se  $\geq 20$  metáfases não estiverem disponíveis. No estudo de extensão, CCyR foi imputado a partir de RMM se uma avaliação citogenética válida não estivesse disponível em uma data específica.

Crítérios de resposta molecular: No Estudo de Fase 1/2, RMM/RM<sup>4</sup> foi definido como  $\leq 0,1/0,01\%$  de transcrições BCR-ABL, conforme avaliado por um laboratório central (não em escala internacional). No estudo de extensão, os respondedores tiveram RMM/RM<sup>4</sup> indicado no formulário de relato de caso, conforme avaliado por um laboratório local.

Abreviações: AP=fase acelerada; BP=fase blástica; Ph+=cromossomo Filadélfia positivo; CP=fase crônica; LMC=leucemia mieloide crônica; K-M=Kaplan-Méier; N/n=número de pacientes; N/A=não aplicável; N/R=não alcançado no seguimento mínimo; N/E=não estimável; IC=intervalo de confiança; MCyR=resposta citogenética principal; CCyR=resposta citogenética completa; CumInc=incidência cumulativa; RMM=resposta molecular principal; BCR-ABL=região de cluster de ponto de interrupção Abelson.

<sup>a</sup> Inclui pacientes (N) com uma avaliação de linha de base válida para citogenética e pacientes que não são da China, África do Sul, Índia ou Rússia para molecular, pois as amostras não puderam ser exportadas para avaliação molecular nesses países. As análises permitem que os respondedores da linha de base que mantiveram a resposta após a linha de base sejam respondedores. Tempo mínimo de acompanhamento (tempo desde a primeira dose do último paciente até a data da captura de dados) de 120 meses.

<sup>b</sup> Inclui pacientes (N) que obtiveram ou mantiveram a resposta.

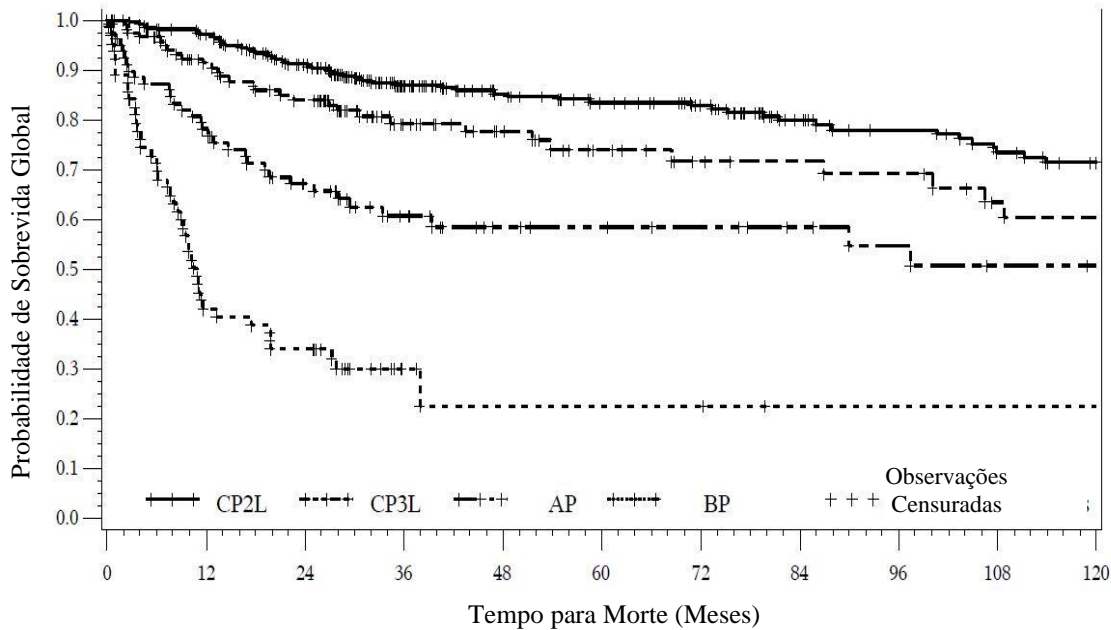
<sup>c</sup> Incluindo pacientes (N) que receberam pelo menos 1 dose de bosutinibe.

<sup>d</sup> Análise de incidência cumulativa ajustada para o risco competitivo de descontinuação do tratamento sem o evento.

<sup>e</sup> Não analisado para grupos com número limitado.

A Sobrevida Global nas coortes CP, AP e BP é exibida graficamente na Figura 4.

**Figura 4 - Estimativa Kaplan-Meier de Sobrevida Global (SG) em CP2L, CP3L, AP e BP**



Indivíduos em Risco / Eventos Cumulativos (n)

CP2L	284/0	266/8	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	94/45	85/47	79/52	71/54
CP3L	119/0	101/10	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	27/26	26/27	21/29	20/30
AP	79/0	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	16/30	14/31	12/32	11/32
BP	64/0	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44	1/44

Com base nas informações clínicas limitadas do estudo de Fase 1/2, foi observada alguma evidência de atividade clínica em pacientes com mutações BCR-ABL (ver Tabela 7).

**Tabela 7. Resposta por estado basal de mutação BCR-ABL na população avaliável de LMC CP: imatinibe e dasatinibe anteriores e/ou nilotinibe (terceira linha)**

Status de mutação BCR-ABL na linha de base	Incidência na linha de base n (%) <sup>a</sup>	MCyR alcançado ou mantido Resp/Aval <sup>b</sup> (%) N=112
Mutação avaliada	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Sem mutação	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Pelo menos 1 mutação	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Mutações resistentes ao dasatinibe	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Mutações resistentes ao nilotinibe <sup>c</sup>	13 (13,3)	08/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/I/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Data da captura: Estudo de Fase 1/2 02 de outubro de 2015, Estudo de Extensão 02 de setembro de 2020

Nota: As mutações basais foram identificadas antes da primeira dose do medicamento em estudo do paciente. Abreviações: BCR-ABL=região de cluster de ponto de interrupção Abelson; CP=fase crônica; LMC=leucemia mieloide crônica; MCyR=resposta citogenética principal; N/n=número de pacientes; Resp=respondedores; Aval=avaliado.

<sup>a</sup> A porcentagem é baseada no número de pacientes com avaliação de mutação na linha de base.

<sup>b</sup> A população avaliável inclui pacientes que tiveram uma avaliação de doença de base válida.

<sup>c</sup> 2 pacientes tinham mais de 1 mutação nesta categoria.



Um paciente com a mutação E255V previamente tratado com nilotinibe obteve CHR como melhor resposta.

Testes *in vitro* indicaram que o bosutinibe tinha atividade limitada contra a mutação T315I ou V299L. Portanto, não é esperada atividade clínica em pacientes com essas mutações.

#### Fase 4 Estudo clínico em LMC Ph+ previamente tratado com 1 ou mais TKI(s)

Um estudo multicêntrico de Fase 4 aberto, não randomizado, de braço único foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de 500 mg de bosutinibe uma vez ao dia em pacientes com LMC resistente ou intolerante a TKI com coortes separadas para doença de CP, AP ou BP previamente tratados com 1 ou mais TKIs anteriores.

Houve 163 pacientes tratados com bosutinibe neste estudo, incluindo 46 pacientes com LMC Ph+ CP e tratados previamente com 1 TKI anterior (imatinibe ou dasatinibe ou nilotinibe), 61 pacientes LMC Ph+ CP previamente tratados com 2 TKIs anteriores (imatinibe e/ou dasatinibe e/ou nilotinibe), 49 pacientes com LMC Ph+ CP tratados com 3 TKIs anteriores (imatinibe e dasatinibe e nilotinibe), 4 pacientes com LMC Ph+ AP previamente tratados com pelo menos 1 TKI (2 pacientes tratados com 2 TKIs prévios e 2 pacientes tratados com 3 TKIs prévios) e 3 pacientes com LMC Ph- tratados com pelo menos 1 TKI prévio. Entre todos os pacientes tratados, 54,0% dos pacientes eram do sexo masculino, 87,7% eram brancos e 38,0% tinham 65 anos ou mais.

O desfecho primário de eficácia foi MCyR cumulativo confirmado em 1 ano (Semana 52) em pacientes com LMC Ph+ CP previamente tratados com 1 ou 2 TKIs anteriores e pacientes com LMC Ph+ CP previamente tratados com 3 TKIs anteriores. Para pacientes com LMC AP e BP Ph+ com qualquer terapia anterior com TKI, o desfecho primário de eficácia foi a resposta hematológica global confirmada cumulativa (OHR [CHR + RCP]) em 1 ano (Semana 52). Outros parâmetros de eficácia em pacientes com LMC Ph+ CP incluem resposta citogenética e molecular cumulativa, duração das respostas citogenética e molecular, resposta em mutações basais, transformação para AP/BP, PFS e SG. Pontos finais adicionais na coorte Ph+ AP/BP incluem taxas cumulativas de respostas citogenéticas e moleculares, PFS e SG.

#### Pacientes com LMC CP

O desfecho primário da taxa cumulativa confirmada de MCyR (IC de 95%) em 1 ano (52 semanas) foi de 76,5% (66,9, 84,5) em pacientes tratados com 1 ou 2 TKIs anteriores e 62,2% (46,5, 76,2) em pacientes tratados com 3 TKIs anteriores.

Resultados de eficácia adicionais no encerramento do estudo, após um acompanhamento mínimo de 3 anos, em pacientes com LMC Ph+ CP tratados com 1 (duração mediana do tratamento 47,6 meses [intervalo: 0,9 a 50,1 meses] e 60,9% ainda em tratamento), 2 (duração mediana do tratamento 41,9 meses [intervalo: 0,4 a 48,9 meses] e 45,9% ainda em tratamento) e 3 (duração mediana do tratamento 20,0 meses (intervalo: 0,2 a 48,9 meses) e 38,8% ainda em tratamento) os TKIs anteriores são apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8. Resultados de eficácia em pacientes previamente tratados com LMC Ph+ em fase crônica**

	LMC Ph+ CP tratada com 1 TKI anterior	LMC Ph+ CP tratada com 2 TKIs anteriores	LMC Ph+ CP tratada com 3 TKIs anteriores	Coorte total de LMC Ph+ CP
<b>Cumulativo confirmado MCyR<sup>a</sup> por 1 ano, % (IC de 95%)</b>	N=43 83,7 (69,3;93,2)	N=55 70,9 (57,1;82,4)	N=45 62,2 (46,5;76,2)	N=143 72,0 (63,9;79,2)
<b>Resposta citogenética cumulativa<sup>a,b</sup> MCyR, % (IC de 95%)</b>	N=43 88,4 (74,9;96,1)	N=55 85,5 (73,3;93,5)	N=45 77,8 (62,9;88,8)	N=143 83,9 (76,9;89,5)
<b>CCyR, % (IC de 95%)</b>	86,0 (72,1;94,7)	83,6 (71,2;92,2)	73,3 (58,1;85,4)	81,1 (73,7;87,2)
<b>Resposta molecular cumulativa<sup>a,b</sup> RMM, % (IC de 95%)</b>	N=46 82,6 (68,6;92,2)	N=55 76,4 (63,0;86,8)	N=48 56,3 (41,2;70,5)	N=149 71,8 (63,9;78,9)
<b>RM<sup>4</sup>, % (IC de 95%)</b>	73,9 (58,9;85,7)	63,6 (49,6;76,2)	41,7 (27,6;56,8)	59,7 (51,4;67,7)
<b>RM<sup>4,5</sup>, % (IC de 95%)</b>	58,7 (43,2;73,0)	50,9 (37,1;64,6)	35,4 (22,2;50,5)	48,3 (40,1;56,6)
<b>Tempo para resposta citogenética apenas para respondedores<sup>b</sup>, mediana (intervalo), meses MCyR</b>	3,0 (1,0;11,8)	2,9 (0,3;6,4)	3,0 (1,8;8,8)	3,0 (0,3;11,8)

<b>CCyR</b>	3,0 (1,0;17,6)	2,9 (0,3;6,4)	3,0 (1,8;8,8)	3,0 (0,3;17,6)
<b>Duração da resposta citogenética<sup>b</sup></b>				
<b>MCyR, K-M no ano 3, % (IC de 95%)</b>	96,6 (77,9;99,5)	94,4 (79,2;98,6)	96,9 (79,8;99,6)	95,6 (88,7;98,4)
<b>CCyR, K-M no ano 3, % (IC de 95%)</b>	96,4 (77,2;99,5)	94,4 (79,2;98,6)	100,0 (100,0;100,0)	96,5 (89,5;98,9)
<b>Tempo para resposta molecular apenas para respondedores, mediana (intervalo), meses</b>				
<b>RMM</b>	3,0 (2,8;23,3)	3,0 (1,0;35,9)	3,1 (1,8;9,3)	3,0 (1,0;35,9)
<b>RM<sup>4</sup></b>	6,0 (2,8;47,4)	3,1 (1,0;36,1)	3,2 (1,8;47,9)	5,5 (1,0;47,9)
<b>RM<sup>4,5</sup></b>	9,2 (2,8;47,6)	6,0 (2,8;36,2)	5,8 (1,8;18,0)	6,0 (1,8;47,6)
<b>Duração da resposta molecular<sup>b</sup></b>				
<b>RMM, K-M no ano 3, % (IC de 95%)</b>	90,7 (73,9;96,9)	81,5 (63,2;91,3)	90,2 (65,9;97,5)	87,2 (78,0;92,7)
<b>RM<sup>4</sup>, K-M no ano 3, % (IC de 95%)</b>	89,5 (70,9;96,5)	68,7 (48,0;82,5)	85,2 (51,9;96,2)	80,7 (69,4;88,1)
<b>Sobrevida livre de progressão<sup>c</sup></b>				
<b>CumInc no ano 4, % (IC de 95%)<sup>d</sup></b>	4,3 (0,8;13,1)	6,6 (2,1;14,6)	4,1 (0,8;12,3)	5,1 (2,4;9,4)
<b>Sobrevida global<sup>c</sup></b>				
<b>K-M no ano 4, % (IC de 95%)</b>	88,9 (75,4;95,2)	87,7 (75,7;93,9)	88,5 (74,5;95,1)	88,3 (81,8;92,6)

Data da captura: 23 de novembro de 2020.

Abreviações: Ph+=Philadelphia cromossoma positivo; CP=fase crônica; LMC=leucemia mieloide crônica; K-M=Kaplan Meier; N=número de pacientes; IC=intervalo de confiança; MCyR=resposta citogenética principal; CCyR=resposta citogenética completa; RMM=resposta molecular principal; RM<sup>4</sup>=≥ 4 log de redução nas transcrições de BCR-ABL da linha de base padronizada; RM<sup>4,5</sup>=≥ 4,5 log de redução nas transcrições de BCR-ABL da linha de base padronizada.

Critérios MCyR cumulativos confirmados: A resposta é confirmada com 2 avaliações consecutivas com pelo menos 28 dias de intervalo. Para ser considerado um respondedor, o paciente deve ter mantido uma resposta inicial por pelo menos 52 semanas ou melhorado em relação à linha de base. Pacientes com resposta citogenética parcial (PCyR) na linha de base devem atingir CCyR no tratamento para serem contados como respondedores citogenéticos. Pacientes com pelo menos RMM e uma resposta molecular mais profunda do que a linha de base são contados como CCyR confirmado.

Critérios de resposta citogenética cumulativa: A resposta citogenética maior incluiu respostas citogenéticas completas [0% de metáfases Ph+ da medula óssea ou < 1% de células positivas de hibridização in situ fluorescente (FISH)] ou parciais (1%-35%). As respostas citogenéticas foram baseadas na porcentagem de metáfases Ph+ entre ≥ 20 células metafásicas em cada amostra de medula óssea. A análise FISH (≥ 200 células) pode ser usada para avaliar CCyR se ≥ 20 metáfases não estiverem disponíveis. Pacientes sem uma avaliação válida de medula óssea ou FISH e com pelo menos RMM são contados como CCyR.

Critérios de Resposta Molecular Cumulativa: RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> foram definidos como ≤ 0,1%, ≤ 0,01% e ≤ 0,0032% de razão BCR-ABL/ABL em escala internacional, respectivamente (correspondendo a ≥ 3, ≥ 4 e ≥ 4,5 log de redução da linha de base padronizada) com um mínimo de 10.000, 10.000 e 32.000 transcrições de ABL avaliadas pelo laboratório central, respectivamente.

<sup>a</sup>Inclui pacientes (N) com uma avaliação de linha de base válida. Tempo mínimo de acompanhamento (tempo desde a primeira dose do último paciente até a data do instantâneo de dados) de 36 meses.

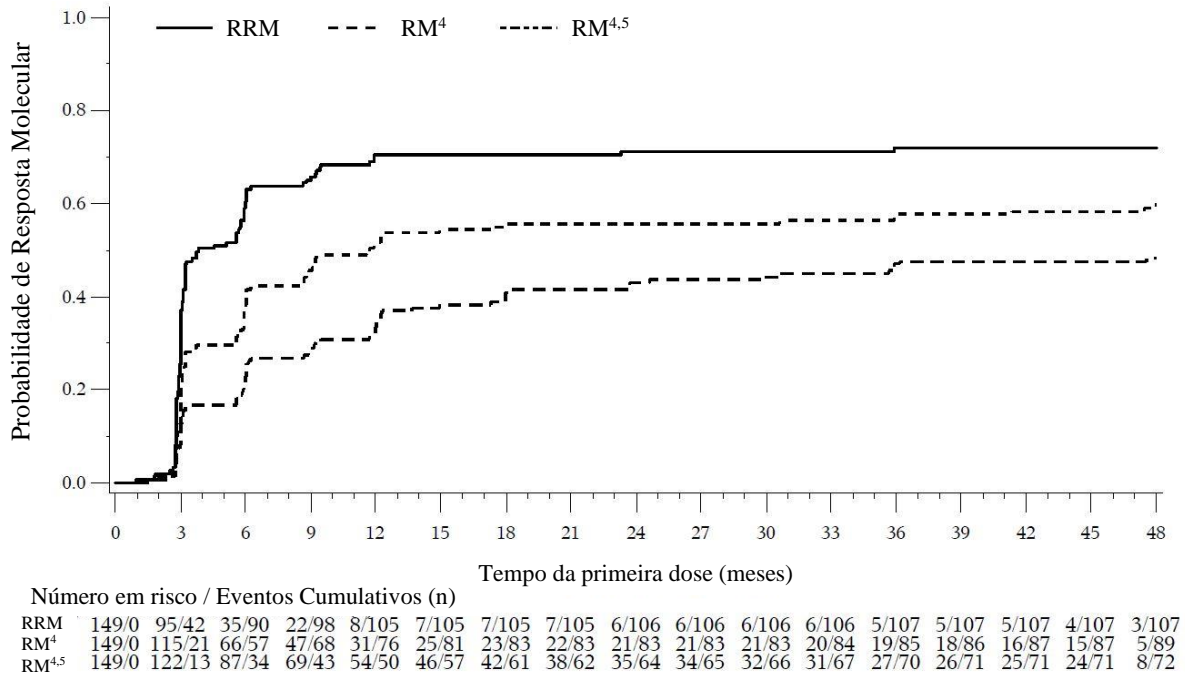
<sup>b</sup>Inclui pacientes (N) que atingiram ou mantiveram a resposta.

<sup>c</sup>Incluindo pacientes (N) que receberam pelo menos 1 dose de bosutinibe.

<sup>d</sup>Análise de incidência cumulativa ajustada para o risco competitivo de descontinuação do tratamento sem o evento.

A incidência cumulativa de RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> ajustada para o risco competitivo de descontinuação do tratamento sem o evento é mostrada na Figura 5.

**Figura 5 - Incidência Acumulada de Resposta Molecular (População Avaliável de CP)**



As respostas moleculares alcançadas por linha de tratamento são mostradas na Tabela 9.

**Tabela 9. Respostas moleculares alcançadas**

	LMC Ph+ CP tratada com 1 TKI anteriores	LMC Ph+ CP tratada com 2 TKIs anteriores	LMC Ph+ CP tratada com 2 TKIs anteriores	Coorte total de LMC Ph+ CP
<b>Pacientes sem RMM na linha de base<sup>a</sup></b>	N=25	N=28	N=26	N=79
<b>RMM, % (IC de 95%)</b>	76,0 (54,9;90,6)	64,3 (44,1;81,4)	38,5 (20,2;59,4)	59,5 (47,9;70,4)
<b>Pacientes sem RM<sup>4</sup> na linha de base<sup>a</sup></b>	N=37	N=38	N=37	N=112
<b>RM<sup>4</sup>, % (IC de 95%)</b>	70,3 (53,0;84,1)	55,3 (38,3;71,4)	32,4 (18,0;49,8)	52,7 (43,0;62,2)
<b>Pacientes sem RM<sup>4,5</sup> na linha de base<sup>a</sup></b>	N=42	N=46	N=43	N=131
<b>RM<sup>4,5</sup>, % (IC de 95%)</b>	54,8 (38,7;70,2)	43,5 (28,9;58,9)	30,2 (17,2;46,1)	42,7 (34,1;51,7)
<b>Pacientes com RMM na linha de base<sup>a</sup></b>	N=21	N=27	N=22	N=70
<b>RM mais profunda, % (IC de 95%)</b>	85,7 (63,7;97,0)	66,7 (46,0;83,5)	63,6 (40,7;82,8)	71,4 (59,4;81,6)

Data da captura: 23 de novembro de 2020.

Abreviações: Ph+=Philadelphia cromossoma positivo; CP=fase crônica; LMC=leucemia mieloide crônica; N=número de pacientes; IC=intervalo de confiança; RMM=resposta molecular principal; RM=resposta molecular; RM<sup>4</sup>= ≥ 4 log de redução nas transcrições de BCR-ABL da linha de base padronizada; RM<sup>4,5</sup>= ≥ 4,5 log de redução nas transcrições de BCR-ABL da linha de base padronizada.

<sup>a</sup> Inclui pacientes (N) com uma avaliação de linha de base válida. Para serem considerados respondedores, os pacientes devem ter alcançado uma resposta melhorada desde a linha de base. Critérios de resposta molecular: RMM, RM<sup>4</sup> e RM<sup>4,5</sup> foram definidos como ≤ 0,1%, ≤ 0,01% e ≤ 0,0032% de razão BCR-ABL/ABL em escala internacional, respectivamente (correspondendo a ≥ 3, ≥ 4 e ≥ 4,5 log redução da linha de base padronizada) com um mínimo de 10.000, 10.000 e 32.000 transcrições ABL avaliadas pelo laboratório central, respectivamente.



Em pacientes com CP, não houve progressão durante o tratamento para LMC AP ou BP.

### **Pacientes com LMC AP**

Em pacientes com LMC Ph+ AP, a duração mediana do tratamento foi de 22,1 meses (intervalo: 1,6 a 50,1 meses), a OHR cumulativa confirmada em 1 ano (52 semanas) foi de 75,0% (IC de 95%: 19,4, 99,4), assim como a taxa cumulativa de CCyR, todos os 3 pacientes mantiveram seus CCyR no tratamento.

### **Resposta por Mutações BCR-ABL na linha de base**

Dez pacientes na coorte CP tinham mutações na linha de base (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 cada], Y253F e G250E [n=2 cada]). Um paciente na coorte CP tinha uma mutação F359I identificada no dia 8 do estudo. Um paciente na coorte AP tinha 2 mutações (F311L e L387F) na linha de base. Na coorte CP, entre os pacientes com mutações, foram observadas respostas moleculares em 4/11 (36,4%) pacientes, 1 paciente com mutação E255V atingiu RMM e 3 pacientes com F359I, Y253F e A365V, respectivamente, atingiram RM<sup>4,5</sup>. O paciente com mutações na coorte AP não obteve resposta.

### **Estudo de bosutinibe 500 mg em LMC Ph+ CP recém-diagnosticada**

Um estudo internacional, multicêntrico, randomizado, aberto, comparativo, de Fase 3, de eficácia e segurança foi realizado em pacientes recém-diagnosticados com LMC Ph+ (FC). Os pacientes foram randomizados a uma razão de 1:1 para o tratamento com bosutinibe 500 mg uma vez ao dia ou imatinibe 400 mg uma vez ao dia.

O objetivo primário do estudo foi comparar a CCyR em 1 ano em pacientes com LMC (FC) que receberam bosutinibe, em comparação com aqueles que receberam imatinibe. Os objetivos secundários de eficácia foram estimar a resposta molecular maior (RMM) em 1 ano, estimar a duração da CCyR, a resposta hematológica completa (RHC) e a RMM, bem como estimar o tempo para transformação em fase acelerada/fase blástica (FA/FB). A resposta citogenética completa foi definida como a ausência de metáfases Ph+ na análise das bandas cromossômicas de  $\geq 20$  metáfases derivadas do aspirado da medula óssea ou  $< 1\%$  de células positivas da hibridização fluorescente *in situ* (FISH) (medula óssea ou sangue periférico) com  $\geq 200$  células analisadas. A resposta molecular maior foi definida como  $\leq 0,1\%$  de BCR-ABL (correspondente a uma redução de  $\log \geq 3$  a partir do valor inicial padronizado) com um mínimo de 3000 transcrições ABL, conforme avaliado pelo laboratório central.

Um total de 250 pacientes randomizados para receber bosutinibe e 252 pacientes randomizados para receber imatinibe constituíram a população com intenção de tratar (ITT). A randomização dos pacientes foi estratificada pelo score de Sokal e região geográfica. O score de Sokal é baseado na idade do paciente, contagem de plaquetas, porcentagem de célula blástica e tamanho do baço (medido por centímetros abaixo da margem costal). Os grupos de risco prognóstico são definidos como baixo risco (score de Sokal  $< 0,8$ ), risco intermediário (Sokal 0,8-1,2) e alto risco (Sokal  $> 1,2$ ).

As características basais foram bem equilibradas entre os 2 grupos de tratamento no que diz respeito à idade (a idade mediana foi de 48 anos para o grupo do bosutinibe e de 47 anos para o grupo do imatinibe com 11,6% e 10,7% dos pacientes com 65 anos ou mais, respectivamente); gênero (mulheres 40,4% e 46,4%, respectivamente); e raça (caucasiana 64,0% e 65,1%, asiática 26,0% e 22,6%, negra ou afro-americana 0,8% e 1,2% e outras 9,2% e 11,1%, respectivamente). Na avaliação inicial, a distribuição das pontuações de risco de Sokal foi semelhante nos grupos de tratamento com bosutinibe e imatinibe (baixo risco: 35,2% e 35,3%; risco intermediário 46,8% e 46,8%; alto risco: 18,0% e 17,9%, respectivamente).

Aos 48 meses, 61,7% dos pacientes randomizados para o braço do bosutinibe e 68,5% dos pacientes randomizados para o grupo do imatinibe ainda estavam recebendo tratamento de primeira linha. Os pacientes tratados com bosutinibe foram descontinuados após o Mês 60 e os pacientes tratados com imatinibe foram descontinuados após o Mês 48.

Ao final do estudo, as descontinuações devido à progressão da doença (falha do tratamento) no braço de bosutinibe foram de 5,6%, em comparação a 13,9% no braço de imatinibe. Em contraste, descontinuações devido a eventos adversos relacionados ao medicamento foram de 25,0% no braço do bosutinibe, em comparação a 7,6% no braço do imatinibe.



Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 10. O estudo não demonstrou que CCyR em 1 ano era diferente quando o braço de bosutinibe (70% [IC de 95%, 64,3%, 75,7%]) foi comparado ao braço de imatinibe (68% [IC de 95%, 62,1%, 73,6%]) na população ITT (valor p bilateral=0,601).

A RMM em um ano foi numericamente maior quando o braço de bosutinibe (38,0%, [IC de 95%, 32,0%, 44,0%]) foi comparado ao braço de imatinibe (25,4% [IC de 95%, 20,0%, 30,8%]) na população ITT (valor p bilateral=0,002). Além disso, a taxa de RM<sup>4</sup> (ou seja, ≤0,01% de BCR-ABL com um mínimo de 8100 transcrições ABL) em um ano foi de 10,8% (27 pacientes) no braço de bosutinibe versus 3,2% (8 pacientes) no braço de imatinibe. A eficácia de bosutinibe foi consistentemente demonstrada para RMM em um ano, em diferentes subgrupos, incluindo idade, gênero e valor inicial.

**Tabela 10. Resultados de eficácia em pacientes recém-diagnosticados com LMC em fase crônica (dados de 12 meses e do final do estudo)**

	<b>bosutinibe (n=250)</b>	<b>imatinibe (n=252)</b>	<b>Valor p<sup>a</sup></b>
CCyR em 1 ano <sup>b</sup>	70,0% (64,3; 75,7)	67,9% (62,1; 73,6)	0,601
RMM em 1 ano <sup>b,c</sup>	38,0% (32,0; 44,0)	25,4% (20,0; 30,8)	0,002
RM <sup>4</sup> em 1 ano <sup>b,c</sup>	10,8% (7,0; 14,6)	3,2% (1,0; 5,3)	<0,001
CCyR em 4 anos <sup>b,c</sup>	56,4% (50,3; 62,5)	54,4% (48,2; 60,5)	0,641
RMM em 4 anos <sup>b,c</sup>	54,4% (48,2; 60,6)	52,0% (45,8; 58,2)	0,585
RM <sup>4</sup> em 4 anos <sup>b,c</sup>	35,6% (29,7; 41,5)	27,4% (21,9; 32,9)	0,049
CCyR em 5 anos <sup>b,c</sup>	43,6% (37,5; 49,7)	--	--
RMM em 5 anos <sup>b,c</sup>	46,4% (40,2; 52,6)	--	--
RM <sup>4</sup> em 5 anos <sup>b,c</sup>	34,4% (28,5; 40,3)	--	--
CCyRb cumulativa <sup>b,c</sup>	78,8% (73,7; 83,9)	81,0% (76,1; 85,8)	0,546
RMMb cumulativa <sup>b,c</sup>	67,2% (61,4; 73,0)	67,5% (61,7; 73,2)	0,951
RM cumulativa <sup>4b,c</sup>	53,2% (47,0; 59,4)	47,2% (41,1; 53,4)	0,179
Tempo para CCyR <sup>c,d</sup>	1,30 (1,07; 1,57)	--	0,005
Tempo para RMM <sup>c,d</sup>	1,23 (1,00; 1,53)	--	0,035

Abreviações: CCyR = resposta citogenética completa; IC = intervalo de confiança; RMC = resposta molecular completa; RMM = resposta molecular maior, RM<sup>4</sup> = redução de ≥4,0 log nos níveis de transcrição BCR-ABL; n = número de pacientes.

<sup>a</sup> As análises foram estratificadas pelo grupo de risco de Sokal (baixo, intermediário, alto) e região, a menos que um teste não estratificado fosse mais adequado.

<sup>b</sup> Taxa de resposta (IC de 95%).

<sup>c</sup> Os valores p fornecidos são somente descritivos.

<sup>d</sup> Razão de riscos (IC de 95%) de um modelo estratificado de riscos subdistribucionais proporcionais e valor p de um teste de Gray estratificado para comparações exploratórias das curvas de incidência cumulativa (bosutinibe versus imatinibe) ajustando para o risco concorrente de descontinuação do tratamento sem o evento.

Fontes: RESPRT\_M12 - 08MAR16 15:15 (RMM no ano 1); RESPRT\_M60 - 08MAR16 15:15 (RMM, CCyR no ano 5); RESPRT\_CUMANY - 24NOV15 4:17 (CCyR, RMM cumulativas); COMPRISK4\_TCYTO\_DISCALLRSN\_SUBDIST\_U - 06APR17 11:20 (tempo para CCyR); COMPRISK4\_TMOLSEN\_DISCALLRSN\_SUBDIST\_U - 06APR17 11:20 (tempo para RMM).

A taxa de RMM no Mês 3 foi de 4,4% (IC de 95%: 1,9%, 6,9%) versus 1,6% (IC de 95%: 0,0%, 3,1%), no Mês 6 foi de 22,8% (IC de 95%: 17,6%, 28,0%) versus 9,5% (IC de 95%: 5,9%, 13,1%) e no Mês 9 foi de 31,2% (IC de 95%: 25,5%, 36,9%) versus 16,3% (IC de 95%: 11,7%, 20,8%) para o grupo de tratamento com bosutinibe em comparação ao grupo de tratamento com imatinibe, respectivamente.



A duração mediana do CCyR não foi atingida em nenhum grupo do tratamento. A probabilidade de Kaplan-Meier de manter uma CCyR após quatro anos (Semana 192) foi de 92,9% (IC de 95%: 87,8%, 95,9%) para o grupo de tratamento com bosutinibe e 88,9% (IC de 95%: 83,2%, 92,7%) para o grupo de tratamento com imatinibe.

A duração mediana da RMM não foi atingida em nenhum grupo de tratamento. A probabilidade de Kaplan-Meier de manter uma RMM em três anos (semana 144) foi de 94,7% (IC de 95%: 89,6%, 97,3%) para o grupo de tratamento com bosutinibe e 98,0% (IC de 95%: 93,8%, 99,3%) para o grupo de tratamento com imatinibe. Observa-se que as taxas de três anos estão aqui referenciadas porque a maioria dos participantes de recebendo imatinibe atingiu a primeira RMM após um ano de tratamento.

A transformação para a fase acelerada (FA) ou fase blástica (FB) durante o tratamento em estudo ocorreu com menor frequência (n=5; 2,0%) do que nos pacientes tratados com imatinibe (n=12; 4,8%). Um total de 15 pacientes (6,0%) no braço de bosutinibe comparado aos 15 pacientes (6,0%) no braço de imatinibe teve um evento fatal durante o estudo. A SG mediana não foi atingida em nenhum braço de tratamento. As estimativas de Kaplan-Meier de SG em quatro anos para os pacientes tratados com bosutinibe e imatinibe foram de 94,7% (IC de 95%: 90,8%, 96,9%) e 93,8% (IC de 95%: 89,9%, 96,2%), respectivamente. A estimativa de Kaplan-Meier de SG em cinco anos para os pacientes recebendo bosutinibe foi de 94,1% (IC de 95%: 90,1%, 96,5%).

## Referências

1. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, Malhotra H, Powell C, Gogat K, Countouriotis AM, Gambacorti-Passerini C. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 1;30(28):3486-92. doi: 10.1200/JCO.2011.38.7522. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22949154; PMCID: PMC4979199.
2. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, Dyagil I, Glushko N, Milojkovic D, le Coutre P, Garcia-Gutierrez V, Reilly L, Jeynes-Ellis A, Leip E, Bardy-Bouxin N, Hochhaus A, Brümmendorf TH. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 20;36(3):231-237. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7162. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29091516; PMCID: PMC5966023.
3. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, Milojkovic D, le Coutre P, Garcia-Gutierrez V, Crescenzo R, Mamolo C, Reisman A, Hochhaus A, Brümmendorf TH; BFORE Study Investigators. Patient-reported outcomes in the phase 3 BFORE trial of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Jun;145(6):1589-1599. doi: 10.1007/s00432-019-02894-3. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30989330.
4. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, Khoury HJ, Turkina AG, Brümmendorf TH, Matczak E, Bardy-Bouxin N, Shapiro M, Turnbull K, Leip E, Cortes JE. 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 Sep;90(9):755-68. doi: 10.1002/ajh.24034. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26040495; PMCID: PMC5132035.
5. Carlo Gambacorti-Passerini, Jorge E. Cortes, Jeff H. Lipton, Hagop M. Kantarjian, Dong-Wook Kim, Philippe Schafhausen, Rocco Crescenzo, Nathalie Bardy-Bouxin, Mark Shapiro, Kay Noonan, Eric Leip, Liza DeAnnuntis, Tim H. Brümmendorf, H. Jean Khoury. 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; <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.171249>.
6. im H Brümmendorf, Carlo Gambacorti-Passerini, Camille Abboud, Justin M. Watts, Gianantonio Rosti, Alexander Russell-Smith, Andrea Viqueira, Arlene Reisman, Frank Giles, Andreas Hochhaus; Maintenance of Health-Related Quality of Life in the Phase 4 BYOND Study of Bosutinib for Pretreated Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 2019; 134 (Supplement\_1): 4157. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-124344>.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

O bosutinibe pertence a uma classe farmacológica de medicamentos conhecidos como inibidores da quinase. O bosutinibe inibe a quinase anormal de BCR-ABL que promove a LMC. Estudos de modelagem indicam que o bosutinibe liga o domínio da quinase de BCR-ABL. O bosutinibe também é um inibidor das quinase da família



Src, incluindo Src, Lyn e Hck. O bosutinibe inibe minimamente o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e c-Kit.

Em estudos *in vitro*, o bosutinibe inibe a proliferação e a sobrevivência de linhagens celulares estabelecidas da LMC, das linhas celulares da LLA Ph+ e das células primárias primitivas da LMC dos doentes. O bosutinibe inibiu 16 de 18 formas resistentes ao imatinibe do BCR-ABL expresso em linhas celulares mieloides murinas. O tratamento com bosutinibe reduziu o tamanho dos tumores de LMC em camundongos glabros e inibiu o crescimento de tumores mieloides murinos que expressam formas do BCR-ABL resistentes ao imatinibe. O bosutinibe também inibe receptores de tirosina quinase c-Fms, receptores EphA e B, as quinases da família Trk, as quinases da família Axl, as quinases da família Tec, alguns membros da família ErbB, não receptores de tirosina quinase Csk, as quinases serina/treonina da família Ste20 e duas quinases de proteínas dependentes de calmodulina.

### **Prolongamento de QT**

O efeito da administração de bosutinibe 500 mg no intervalo QT corrigido (QTc) foi avaliado em um estudo aberto, randomizado, de dose única, duplo-cego (com relação ao bosutinibe), cruzado, controlado por placebo e moxifloxacina em 60 participantes saudáveis.

Os dados desse estudo indicam que o bosutinibe não prolonga o intervalo QTc em participantes saudáveis com a dose recomendada de 500 mg por dia com alimentos e em condições que geram concentrações plasmáticas supratrapêuticas. Após a administração de uma dose oral única de 500 mg de bosutinibe (dose terapêutica) e 500 mg de bosutinibe com 400 mg de cetoconazol (para atingir concentrações supratrapêuticas de bosutinibe) em participantes saudáveis, o limite superior do intervalo de confiança (IC) unilateral de 95% em torno da alteração média do QTc foi inferior a 10 ms em todos os *timepoints* pós-dose. A média máxima (IC de 95% unilateral) da alteração do QTc (valor basal e ajustado ao controle) foi de 2,56 (0,54; 4,57) ms para o grupo do bosutinibe e 4,48 (2,14; 6,82) ms para o grupo do bosutinibe mais cetoconazol. Não houve prolongamento do intervalo QT >450 ms ou aumento de QTc >30 ms em relação à avaliação inicial no grupo do bosutinibe ou no grupo do bosutinibe mais cetoconazol.

Em um estudo em indivíduos com insuficiência hepática, foi observada uma frequência crescente de prolongamento do QTc > 450 ms com função hepática em declínio. No estudo clínico de Fase 1/2 em pacientes com leucemias Ph+ previamente tratadas e tratadas com 500 mg de bosutinibe, foi observado um aumento de QTcF > 60 ms em relação ao valor basal em 9 (1,6%) de 570 pacientes. No estudo clínico de Fase 3 em pacientes com LMC de CP recém-diagnosticada tratados com 400 mg de bosutinibe, não houve pacientes no grupo de tratamento com bosutinibe (N=268) com um aumento de QTcF > 60 ms em relação à linha de base. No estudo clínico de Fase 3 em pacientes com LMC Ph+ CP recém-diagnosticada tratados com 500 mg de bosutinibe, foi observado um aumento de QTcF > 60 ms a partir da linha de base em 2 (0,8%) de 248 pacientes recebendo bosutinibe. No estudo clínico de Fase 4 em pacientes com LMC Ph+ previamente tratados com 1 ou mais TKI(s) tratados com 500 mg de bosutinibe (N=163), não houve pacientes com aumento do QTcF > 60 ms em relação à linha de base. Um potencial pró-arritmico do bosutinibe não pode ser descartado.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### **Absorção**

Após a administração de uma dose única de bosutinibe (500 mg) com alimentos em participantes saudáveis, a biodisponibilidade absoluta foi de 34%. A absorção foi relativamente lenta, com um tempo mediano até o pico de concentração ( $t_{m\acute{a}x}$ ) atingido após 6 horas. O valor médio (DP) de  $C_{m\acute{a}x}$  foi de 90 (24) ng/mL e a AUC média foi de 2060 (448) ng•h/mL após uma dose única de bosutinibe (400 mg) com alimentos; e o valor médio (DP) da  $C_{m\acute{a}x}$  foi de 112 (29) ng/mL e a AUC média (DP) foi de 2740 (790) ng•h/mL após uma dose única de bosutinibe (500 mg) com alimentos em indivíduos saudáveis, respectivamente. O bosutinibe exibe aumentos proporcionais à dose em AUC e em  $C_{m\acute{a}x}$  na faixa de variação de dose de 200 mg a 800 mg. Os alimentos aumentaram a  $C_{m\acute{a}x}$  do bosutinibe em 1,8 vez e 1,7 vez a ASC do bosutinibe em comparação ao estado em jejum. O valor médio (DP) da  $C_{m\acute{a}x}$  foi de 146 (20) ng/mL e a AUC<sub>tau</sub> média (DP) foi de 2720 (442) ng•h/mL após 15 dias de administração de bosutinibe em comprimidos (400 mg) com alimentos; e o valor médio (DP) da  $C_{m\acute{a}x}$  foi de 200 (12) ng/mL e a média (DP) da AUC<sub>tau</sub> foi de 3650 (425) ng•h/mL após 15 de dosagem diária de bosutinibe comprimidos (500 mg) com alimentos em pacientes com LMC.



O bosutinibe exibe solubilidade aquosa dependente de pH *in vitro*. O lansoprazol diminui a exposição ao bosutinibe (vide item 6. Interações medicamentosas).

### **Distribuição**

Após a administração intravenosa de uma única dose de 120mg de bosutinibe a indivíduos saudáveis, o bosutinibe apresentou um volume de distribuição médio (DP) de 2441 (796) L, sugerindo que o bosutinibe é extensivamente distribuído aos tecidos extravasculares. O bosutinibe estava altamente ligado às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* (94%) e *ex vivo* em participantes saudáveis (96%), e a ligação não era dependente de concentração.

### **Metabolismo**

Estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que o bosutinibe (composto original) é submetido a um metabolismo predominantemente hepático no ser humano. Após a administração de doses únicas ou múltiplas de bosutinibe (400 mg ou 500 mg) em humanos, os principais metabólitos circulantes pareceram ser o bosutinibe oxidodeclorado (M2) e *N*-desmetilado (M5), com *N*-óxido de bosutinibe (M6) como metabólito circulante secundário. A exposição sistêmica do metabólito *N*-desmetilado foi de 25% do composto original, enquanto o metabólito oxidodeclorado foi 19% do composto original. Os 3 metabólitos apresentaram uma atividade  $\leq 5\%$  da atividade do bosutinibe num ensaio de proliferação, independente da fixação, dos fibroblastos transformados em Src. Nas fezes, o bosutinibe e o bosutinibe *N*-desmetil foram os principais componentes relacionados ao medicamento. Estudos *in vitro* com microsossomos hepáticos humanos indicaram que a principal isoenzima do citocromo 450 (CYP) envolvida no metabolismo do bosutinibe é a CYP3A4. Nenhum metabolismo do bosutinibe foi observado com CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A5. Enzimas mono-oxigenase contendo flavina (FMO1, FMO3 e FMO5) são capazes de metabolizar o bosutinibe no seu metabólito de *N*-óxido.

### **Eliminação**

Em 14 indivíduos saudáveis que receberam uma dose IV única (120 mg) de bosutinibe, a média da semi-vida ( $t_{1/2}$ ) de eliminação da fase terminal foi de 35,5 (8,5) horas e a média da depuração (Cl) foi de 63,6 (14,1) L/h. Em 6 participantes saudáveis do sexo masculino que receberam uma dose oral única de bosutinibe [ $^{14}\text{C}$ ] radiomarcado, uma média de 94,6% da radioatividade total administrada foi recuperada em nove dias; as fezes (91,3% da dose) foram a principal via de excreção, com 3,29% da dose recuperada na urina. A excreção foi rápida, com 75% da dose recuperada dentro de 96 horas. A excreção de bosutinibe inalterado na urina foi baixa, com aproximadamente 1% da dose administrada, em indivíduos saudáveis.

### **Populações especiais**

#### **Insuficiência hepática**

Em um estudo de dose oral única, o bosutinibe (200 mg) administrado com alimentos foi avaliado em uma coorte de 18 indivíduos com insuficiência hepática não LMC (classes A, B e C de Child-Pugh) e nove indivíduos saudáveis correspondentes. A  $C_{\text{máx}}$  de bosutinibe no plasma aumentou 2,4 vezes, 2 vezes e 1,5 vez, respectivamente, nas classes A, B e C de Child-Pugh; e a AUC de bosutinibe no plasma aumentou 2,3 vezes, 2 vezes e 1,9 vez, respectivamente. A  $t_{1/2}$  do bosutinibe aumentou em pacientes com insuficiência hepática, em comparação aos participantes saudáveis.

#### **Insuficiência renal**

Em um estudo de insuficiência renal dedicado, uma dose única de 200 mg de bosutinibe foi administrada com alimentos a 26 indivíduos sem LMC com insuficiência renal leve, moderada ou grave e a oito voluntários saudáveis correspondentes. A insuficiência renal foi baseada na  $CL_{\text{Cr}}$  (calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault)  $< 30$  mL/min (insuficiência renal grave),  $30 \leq CL_{\text{Cr}} \leq 50$  mL/min (insuficiência renal moderada) ou  $50 < CL_{\text{Cr}} \leq 80$  mL/min (insuficiência renal leve). Os indivíduos com insuficiência renal moderada e grave tiveram um aumento da AUC em relação aos voluntários saudáveis de 35% e 60%, respectivamente. A exposição ao bosutinibe não aumentou nos indivíduos com insuficiência renal leve. A meia-vida do bosutinibe em indivíduos com insuficiência renal foi similar à meia-vida em participantes saudáveis.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

O bosutinibe foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e fototoxicidade.

O bosutinibe não teve efeitos sobre as funções respiratórias. Em um estudo do sistema nervoso central (SNC), ratos tratados com bosutinibe apresentaram uma diminuição do tamanho da ninhada e marcha prejudicada. Não



foi estabelecido nenhum nível sem efeitos observáveis (NOEL) para o tamanho da ninhada, porém, o NOEL relativo a alteração na marcha ocorreu com exposições de aproximadamente 11 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e 8x a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na  $C_{máx}$  não ligada nas respectivas espécies). A atividade do bosutinibe *in vitro* em ensaios do gene humano relacionado ao éter-a-go-go (hERG) sugeriu um potencial para prolongamento da repolarização ventricular cardíaca (intervalo QTc). Em um estudo oral de bosutinibe em cães, o bosutinibe não produziu alterações na pressão arterial, arritmias ventriculares ou atriais ou anormais, ou prolongamento do intervalo PR, QRS ou QTc do eletrocardiograma (ECG) a exposições de até 3x a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e 2x a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na  $C_{máx}$  não ligada nas respectivas espécies). Observou-se um aumento atrasado na frequência cardíaca. Em um estudo intravenoso realizado em cães, foram observados aumentos transitórios na frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial, assim como um prolongamento mínimo do intervalo QTc (<10 ms), com exposições variando de aproximadamente 5,8x a 20x a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e 4,2x a 14,6 vezes a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na  $C_{máx}$  não ligada nas respectivas espécies). A relação entre os efeitos observados e o tratamento com o medicamento foi inconclusiva.

Estudos de toxicidade de dose repetida em ratos de até seis meses de duração e em cães de até nove meses de duração revelaram que o sistema gastrointestinal foi o órgão-alvo primário de toxicidade do bosutinibe. Os sinais clínicos de toxicidade incluíram alterações fecais e foram associados à diminuição do consumo de alimentos e à perda de peso corporal, o que, ocasionalmente, levou a óbitos ou eutanásia eletiva. As comparações de exposição indicam que as exposições que não causaram efeitos adversos nos estudos de toxicidade de seis e nove meses em ratos e cães, respectivamente, foram similares à exposição humana resultante de uma dose clínica de 400 ou 500 mg (com base na AUC não ligada nas respectivas espécies).

Estudos de genotoxicidade em sistemas *in vitro* em bactérias e em sistemas *in vitro* e *in vivo* em mamíferos com e sem ativação metabólica não revelaram nenhuma evidência de potencial mutagênico do bosutinibe.

Em um estudo de fertilidade em ratos, a fertilidade foi levemente reduzida em machos tratados com bosutinibe, enquanto foi observado que as fêmeas tratadas com bosutinibe tiveram aumento de reabsorções embrionárias e reduções nos implantes e embriões viáveis. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, foram observados números reduzidos de filhotes nascidos, maior incidência de perda total da ninhada e diminuição do crescimento da prole após o nascimento. Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento em coelhos a uma dosagem materna tóxica, foram observadas anomalias fetais (esterno fundido e dois fetos tiveram várias observações viscerais), e uma pequena diminuição no peso corporal fetal. Um estudo em ratas lactantes demonstrou excreção de radioatividade derivada de bosutinibe no leite materno em níveis suficientes para permitir concentrações mensuráveis no plasma de filhotes em amamentação.

O bosutinibe demonstrou absorver luz na faixa de variação de UV-B a UV-A e é distribuído na pele e no trato uveal de ratos pigmentados. No entanto, o bosutinibe não demonstrou um potencial para fototoxicidade da pele ou dos olhos em ratos pigmentados expostos ao bosutinibe na presença de radiação UV em exposições ao bosutinibe de até, pelo menos, 3,0x a 2,2x a exposição humana resultante da dose clínica de 400 ou 500 mg, respectivamente (com base na  $C_{máx}$  não ligada nas respectivas espécies).

O bosutinibe não foi carcinogênico em ratos nem em camundongos transgênicos. O estudo de carcinogenicidade em ratos com duração de dois anos foi conduzido com doses de até 25 mg/kg de bosutinibe em machos e 15 mg/kg em fêmeas. As exposições a essas doses foram aproximadamente 1,5 vez (machos) e 3,1 vezes (fêmeas) a exposição humana na dose de 400 mg e 1,2 vez (machos) e 2,4 vezes (fêmeas) em humanos na dose de 500 mg. O estudo de carcinogenicidade em camundongos transgênicos RasH2 com duração de 6 meses foi conduzido em doses de bosutinibe de até 60 mg/kg. A exposição a essa dose foi 11,9 vezes a exposição humana na dose de 400 mg e 9,3 vezes a exposição humana na dose de 500 mg.



#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Bosulif® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer excipientes (vide item 9. Reações Adversas).

**Bosulif® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### **Anormalidades da função hepática**

O tratamento com bosutinibe pode estar associado a aumentos das transaminases séricas (alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST]).

Em estudos clínicos em pacientes com LMC ou leucemias Ph+, aumentos das transaminases geralmente ocorreram no início do curso de tratamento; dos pacientes que apresentaram aumentos da transaminase de qualquer grau, mais de 80% sofreram seu primeiro evento nos três primeiros meses.

Em estudos clínicos com bosutinibe em pacientes com câncer, aumentos concomitantes de ALT ou AST  $\geq 3 \times$  LSN e bilirrubina total superior a  $2 \times$  LSN com nível de fosfatase alcalina  $< 2 \times$  LSN ocorreram sem causas alternativas em 2/1711 (0,1%) pacientes (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Ajustes de dose para reações adversas não hematológicas e item 9. Reações Adversas).

**Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante os três primeiros meses de tratamento, ou conforme clinicamente indicado.** Os pacientes com aumentos das transaminases podem ser tratados com a suspensão temporária de bosutinibe, redução de dose e/ou descontinuação de bosutinibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 9. Reações Adversas).

##### **Diarreia/vômitos**

O tratamento com bosutinibe pode estar associado a eventos de diarreia e vômitos. Os pacientes com esses eventos devem ser tratados usando o tratamento padrão de cuidado, incluindo medicação antidiarreica e/ou substituição de fluidos. Além disso, esses eventos também podem ser administrados por meio da suspensão temporária de bosutinibe, redução de dose e/ou descontinuação de bosutinibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 9. Reações Adversas).

##### **Mielossupressão**

O tratamento com bosutinibe pode estar associado a mielossupressão, definida como anemia, neutropenia e trombocitopenia.

Pacientes com leucemias Ph+ tratados com terapia anterior que estejam recebendo bosutinibe devem realizar um hemograma completo semanalmente durante o primeiro mês de tratamento, e a partir de então, mensalmente, ou conforme indicado clinicamente.

Para pacientes com LMC Ph+ FC recém-diagnosticada, contagens sanguíneas completas devem ser realizadas mensalmente durante os três primeiros meses de tratamento, ou conforme indicado clinicamente.

A mielossupressão pode ser tratada com a suspensão temporária de bosutinibe, redução de dose e/ou descontinuação de bosutinibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 9. Reações Adversas).

##### **Retenção de fluidos**

O tratamento com bosutinibe pode estar associado à retenção de fluidos, incluindo efusão pericárdica, efusão pleural, edema pulmonar e/ou edema periférico. Os pacientes devem ser monitorados e tratados usando o



tratamento padrão de cuidado. Além disso, esses eventos também podem ser controlados por meio da suspensão temporária de bosutinibe, redução de dose e/ou descontinuação de bosutinibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 9. Reações Adversas).

### **Infecções**

O bosutinibe pode predispor os pacientes a infecções bacterianas, fúngicas, virais ou por protozoários.

### **Insuficiência hepática**

A exposição ao bosutinibe é aumentada em pacientes com função hepática prejudicada. Recomenda-se uma dose inicial mais baixa para pacientes com insuficiência hepática leve a grave (na avaliação inicial) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

### **Toxicidade cardiovascular**

O bosutinibe pode causar toxicidade cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca e eventos isquêmicos cardíacos. Eventos de insuficiência cardíaca ocorreram mais frequentemente em pacientes tratados anteriormente do que em pacientes com LMC recém-diagnosticada e foram mais frequentes em pacientes com idade avançada ou fatores de risco, incluindo histórico médico anterior de insuficiência cardíaca. Eventos isquêmicos cardíacos ocorreram tanto em pacientes tratados anteriormente quanto em pacientes com LMC recém-diagnosticada e foram mais comuns em pacientes com fatores de risco de doença arterial coronariana, incluindo histórico de diabetes, índice de massa corporal superior a 30, hipertensão e distúrbios vasculares.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas consistentes com insuficiência cardíaca e isquemia cardíaca e tratados conforme clinicamente indicado. A toxicidade cardiovascular também pode ser controlada pela interrupção da dose, redução da dose e/ou descontinuação do bosutinibe.

### **Potencial pró-arritmico**

Foi observado prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) em leitura de máquina automatizada sem arritmia associada. O bosutinibe deve ser administrado com precaução a pacientes com história ou predisposição para prolongamento do QTc, que têm doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa, ou que estando tomando medicamentos que são conhecidos por prolongar o QTc (por exemplo, medicamentos antiarrítmicos e outras substâncias que podem prolongar o QTc). A presença de hipocalcemia e hipomagnesemia pode potencializar ainda mais esse efeito.

É aconselhável monitorar o efeito no QTc e um eletrocardiograma (ECG) de linha de base é recomendado antes de iniciar a terapia com bosutinibe e conforme indicado clinicamente. A hipocalcemia ou hipomagnesemia deve ser corrigida antes da administração de bosutinibe e deve ser monitorada periodicamente durante a terapia.

**Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "Torsades de Pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).**

### **Disfunção renal**

Foi observado um declínio ao longo do tempo na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) em pacientes tratados com bosutinibe.

O tratamento com bosutinibe pode resultar num declínio clinicamente significativo da função renal em pacientes com LMC. Foi observado um declínio ao longo do tempo na eGFR em pacientes tratados com bosutinibe em estudos clínicos. Em pacientes com LMC CP recém-diagnosticada tratados com 400 mg, o declínio mediano a partir do início na eGFR foi de 11,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 1 ano e 14,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 5 anos para pacientes em tratamento. Em pacientes virgens de tratamento com LMC tratados com 500 mg apresentaram um declínio mediano de eGFR de 9,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 1 ano, 12,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 5 anos e 16,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 10 anos para pacientes em tratamento. Em pacientes pré-tratados com LMC CP em estágio avançado tratados com 500 mg, o declínio mediano da eGFR foi de 7,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 1 ano, 12,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 5 anos e 15,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 10 anos para pacientes em tratamento. Em pacientes com LMC Ph+ previamente tratados com 1 ou mais TKI(s) tratados com 500 mg, o declínio mediano da eGFR desde o início foi de 9,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 1 ano e 14,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em 4 anos para pacientes em tratamento.



Monitorar a função renal dos pacientes no início e durante a terapia com bosutinibe, com particular atenção aos pacientes que possuem comprometimento renal preexistente ou fatores de risco para disfunção renal.

Em um estudo de insuficiência renal, as exposições ao bosutinibe aumentaram em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave. A redução da dose é recomendada para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

#### **Reações cutâneas graves**

O bosutinibe pode induzir reações cutâneas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica. O bosutinibe deve ser descontinuado definitivamente em pacientes que apresentem uma reação cutânea grave durante o tratamento.

#### **Síndrome de lise tumoral**

Devido à possível ocorrência de síndrome de lise tumoral (TLS), a correção da desidratação clinicamente significativa e o tratamento de níveis elevados de ácido úrico são recomendados antes do início de bosutinibe.

#### **Reativação da hepatite B**

A reativação da hepatite B em pacientes portadores crônicos desse vírus foi relatada com pacientes recebendo outros inibidores de tirosina quinase da região de ponto de quebra-Abelson (BCR-ABL). Alguns casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante, levando a transplante de fígado ou desfecho fatal.

Testes de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) devem ser considerados em pacientes que iniciam o tratamento com bosutinibe. Especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da hepatite B devem ser consultados em pacientes com sorologia positiva para hepatite B (incluindo aqueles com doença ativa) e para pacientes que testam positivo para infecção por HBV durante o tratamento. Os portadores de HBV que requerem tratamento com bosutinibe devem ser monitorados rigorosamente quanto a sinais e sintomas de infecção ativa por HBV durante a terapia e por vários meses após o término da terapia.

#### **Fotossensibilidade**

A exposição à luz solar direta ou radiação ultravioleta deve ser evitada ou minimizada devido ao risco de fotossensibilidade associado ao tratamento com bosutinibe. Os pacientes devem ser orientados a utilizar medidas como roupas protetoras e filtro solar com alto fator de proteção solar (FPS).

#### **Inibidores do citocromo P-450 (CYP)3A**

A exposição ao bosutinibe pode ser aumentada quando administrado concomitantemente com inibidores de CYP3A. Evite o uso concomitante de inibidores fortes ou moderados de CYP3A (vide item 6. Interações Medicamentosas).

#### **Indutores de CYP3A**

A exposição ao bosutinibe é reduzida quando administrado concomitantemente com indutores de CYP3A. Evite o uso concomitante de indutores fortes ou moderados de CYP3A (vide item 6. Interações Medicamentosas).

#### **Fertilidade, gravidez e lactação**

##### **Fertilidade**

Com base em descobertas de segurança não clínica, o bosutinibe tem potencial de prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade em humanos.

Em um estudo de fertilidade em ratos, a fertilidade diminuiu levemente em machos a 70 mg/kg/dia quando acasalados com fêmeas virgens de tratamento. Fêmeas acasaladas com machos virgens de tratamento foram observadas com aumento de reabsorções embrionárias a  $\geq 10$  mg/kg/dia, diminuição de implantações e embriões viáveis a 30 mg/kg/dia. A dose na qual nenhum efeito reprodutivo adverso foi observado em machos (30 mg/kg/dia) e fêmeas (3 mg/kg/dia) resultou em exposições iguais a 0,6 e 0,3 vezes, respectivamente, a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e 0,4 e 0,2 vezes, respectivamente, a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na AUC não ligada nas respectivas espécies).





### **Gravidez**

Não é recomendado o uso do bosutinibe durante a gravidez ou em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo uso de contraceptivos. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com bosutinibe e por pelo menos um mês após a última dose. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. A quantidade de dados sobre a utilização de bosutinibe em mulheres grávidas é limitada. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Se o bosutinibe for usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando bosutinibe, ela deverá ser informada dos riscos potenciais ao feto.

A exposição fetal à radioatividade derivada do bosutinibe durante a gravidez foi demonstrada em um estudo de transferência placentária em ratas Sprague-Dawley grávidas. Não houve evidência de toxicidade adversa do desenvolvimento em ratas até 10 mg/kg/dia a exposições iguais a 1,6 vez a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e a 1,2 vezes a exposição humana à dose de 500 mg (com base na AUC não ligada na respectiva espécie). Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, houve redução no número de filhotes nascidos a  $\geq 30$  mg/kg/dia e aumento na incidência de perda total de ninhada e diminuição do crescimento da prole após o nascimento a 70 mg/kg/dia. A dose na qual nenhum efeito adverso no desenvolvimento foi observado (10 mg/kg/dia) resultou em exposições iguais a 1,3 e 1,0 vez a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e 500 mg, respectivamente (com base na AUC não ligada nas respectivas espécies).

Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento em coelhos à dosagem maternalmente tóxica de 30 mg/kg/dia, foram observadas anomalias fetais (esterno fundido e dois fetos tiveram várias observações viscerais), bem como uma leve redução no peso corporal fetal. A exposição à dose mais alta testada em coelhos (10 mg/kg/dia) que não resultou em efeitos fetais adversos foi 0,9 vez a exposição humana resultante da dose clínica de 400 mg e 0,7 vez a exposição humana resultante da dose clínica de 500 mg (com base na ASC não ligada nas respectivas espécies).

### **Lactação**

Mulheres que estejam tomando bosutinibe não devem amamentar ou fornecer leite materno a bebês ou crianças. Embora não se saiba se o bosutinibe e os seus metabólitos são excretados no leite humano, um estudo do bosutinibe radiomarcado [ $^{14}\text{C}$ ], realizado em ratos, demonstrou excreção da radioatividade derivada do bosutinibe no leite materno. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, não é possível excluir um risco potencial para o lactente.

Após a administração oral única (10 mg/kg) de bosutinibe radiomarcado [ $^{14}\text{C}$ ] a ratos Sprague-Dawley lactantes, a radioatividade foi prontamente excretada no leite materno logo nas 0,5 horas após a administração. A concentração de radioatividade no leite foi até 8 vezes maior do que no plasma. Isso permitiu que as concentrações mensuráveis de radioatividade aparecessem no plasma dos filhotes lactantes.

**Bosulif<sup>®</sup> é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Não foram realizados estudos sobre o efeito do bosutinibe na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes recebendo bosutinibe que apresentam tontura, fadiga, comprometimento visual ou outros efeitos indesejáveis com um possível impacto sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas com segurança devem se abster dessas atividades pelo tempo em que os efeitos indesejáveis persistirem.

### **Excipientes**

**Bosulif<sup>®</sup> 100 mg: Atenção: contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Bosulif<sup>®</sup> 400 mg: Atenção: contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

**Bosulif<sup>®</sup> 500 mg: Atenção: contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**



## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Efeitos de outros medicamentos sobre o bosutinibe

#### Inibidores de CYP3A

Evite o uso concomitante de bosutinibe com inibidores fortes de CYP3A (por exemplo, boceprevir, claritromicina, conivaptana, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol), ou inibidores moderados de CYP3A (por exemplo, amprenavir, aprepitanto, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinibe, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, produtos de toranja, imatinibe, verapamil), uma vez que pode ocorrer um aumento da concentração plasmática do bosutinibe.

Tenha cautela se inibidores leves de CYP3A forem usados concomitantemente com bosutinibe.

Recomenda-se a seleção de um medicamento concomitante alternativo sem ou com potencial mínimo de inibição da enzima, se possível.

Se o bosutinibe tiver que ser administrado com um inibidor forte ou moderado de CYP3A, deve-se considerar uma redução da dose de bosutinibe.

Em um estudo com 24 participantes saudáveis, no qual foram coadministradas cinco doses diárias de 400 mg de cetoconazol (um forte inibidor de CYP3A) com uma dose única de 100 mg de bosutinibe, o cetoconazol aumentou a  $C_{\text{máx}}$  de bosutinibe em 5,2 vezes e a AUC do bosutinibe no plasma em 8,6 vezes, em comparação com a administração de bosutinibe isoladamente em condições de jejum.

Em um estudo com 20 participantes saudáveis, no qual uma dose única de 125 mg de aprepitanto (um inibidor moderado de CYP3A) foi coadministrada com uma dose única de 500 mg de bosutinibe, o aprepitanto aumentou a  $C_{\text{máx}}$  de bosutinibe em 1,5 vezes e a AUC do bosutinibe no plasma em 2,0 vezes, em comparação com a administração de bosutinibe isoladamente em condições pós-prandiais.

#### Indutores de CYP3A

Evite o uso concomitante de bosutinibe com indutores fortes de CYP3A (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, erva de São João) ou indutores moderados de CYP3A (por exemplo, bosentana, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina).

Com base na grande redução na exposição ao bosutinibe que ocorreu quando o bosutinibe foi coadministrado com rifampicina, é improvável que o aumento da dose de bosutinibe quando coadministrada com indutores fortes ou moderados de CYP3A compense suficientemente a perda de exposição.

Tenha cautela se forem utilizados indutores leves de CYP3A concomitantemente com o bosutinibe.

Em um estudo de 24 participantes saudáveis em que seis doses diárias de 600 mg de rifampicina foram coadministradas com uma dose única de 500 mg de bosutinibe, a rifampicina diminuiu a  $C_{\text{máx}}$  de bosutinibe para 14% e a AUC do bosutinibe no plasma para 6% dos valores de bosutinibe isoladamente no estado pós-prandial.

#### Inibidores da bomba de prótons (IBPs)

Tenha cautela ao administrar bosutinibe concomitantemente com inibidores da bomba de prótons (IBPs). Os antiácidos de ação curta devem ser considerados como uma alternativa aos IBPs e, sempre que possível, as administrações de bosutinibe e antiácidos devem ser separadas (ou seja, tomar bosutinibe pela manhã e antiácidos à noite). O bosutinibe apresenta solubilidade aquosa dependente de pH *in vitro*. Quando uma dose oral única de bosutinibe (400 mg) foi coadministrada com doses orais múltiplas de lansoprazol (60 mg) em um estudo de 24 participantes saudáveis em jejum, a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC do bosutinibe diminuíram para 54% e 74%, respectivamente, em relação aos valores observados quando o bosutinibe (400 mg) foi administrado isoladamente.

#### Efeitos de bosutinibe sobre outros medicamentos

Em um estudo com 27 participantes saudáveis, no qual uma dose única de 500 mg de bosutinibe foi coadministrada com uma dose única de 150 mg de mesilato de etexilato de dabigatrana (um substrato da glicoproteína-P [P-gp]), o bosutinibe não aumentou a  $C_{\text{máx}}$  nem a AUC da dabigatrana no plasma, em comparação com a administração do



mesilato de etexilato de dabigatrana isoladamente em condições pós-prandiais. Os resultados do estudo indicam que o bosutinibe não é clinicamente um inibidor da P-gp.

Um estudo *in vitro* indica que é pouco provável que ocorram interações medicamentosas quando se administram doses terapêuticas como resultado da indução mediada pelo bosutinibe no metabolismo de medicamentos que são substratos para CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

Estudos *in vitro* indicam que as interações medicamentosas clínicas são improváveis de ocorrer como resultado da inibição mediada por bosutinibe do metabolismo de medicamentos que são substratos para CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5.

Estudos *in vitro* indicam que o bosutinibe tem um baixo potencial para inibir a proteína resistente do câncer de mama (BCRP, sistemicamente), o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1, OATP1B3, o transportador de ânions orgânicos (OAT)1, OAT3, e o transportador de cátions orgânicos (OCT)2 em concentrações clinicamente relevantes, mas pode ter o potencial para inibir BCRP no trato gastrointestinal e OCT1.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Bosulif<sup>®</sup> deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) e pode ser utilizado por 48 meses a partir da data de fabricação.

Bosulif<sup>®</sup> 100 mg: Após aberto, válido por 135 dias.

Bosulif<sup>®</sup> 400 mg: Após aberto, válido por 45 dias.

Bosulif<sup>®</sup> 500 mg: Após aberto, válido por 30 dias.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características físicas e organolépticas:

Bosulif<sup>®</sup> 100 mg: comprimido revestido biconvexo, amarelo, oval, impresso “Pfizer” em um lado e “100” no outro lado.

Bosulif<sup>®</sup> 400 mg: comprimido revestido biconvexo, laranja, oval, impresso “Pfizer” em um lado e “400” no outro lado.

Bosulif<sup>®</sup> 500 mg: comprimido revestido biconvexo, vermelho, oval, impresso “Pfizer” em um lado e “500” no outro lado.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O bosutinibe deve ser administrado oralmente uma vez ao dia com alimentos. Os pacientes devem tomar a dose de bosutinibe aproximadamente na mesma hora todos os dias.

Em estudos clínicos, o tratamento com bosutinibe continuou até a progressão da doença ou até intolerância à terapia.

Se um paciente perder uma dose (atraso de mais de 12 horas), ele não deve tomar uma dose adicional, mas deve tomar a dose usual prescrita no dia seguinte.

### **LMC Ph+ em fase crônica recém-diagnosticada**

A dose recomendada de bosutinibe é de 400 mg via oral uma vez ao dia com alimentos.

### **LMC Ph+ em fase crônica, acelerada ou blástica com resistência ou intolerância à terapia anterior**

A dose recomendada de bosutinibe é de 500 mg, via oral, uma vez por dia, com alimentos.

### **Escalonamentos de dose**

Em estudos clínicos de pacientes adultos com LMC Ph+, o aumento da dose em incrementos de 100 mg uma vez ao dia até, no máximo, 600 mg uma vez ao dia foi permitido em pacientes que não atingiram uma resposta hematológica, citogenética ou molecular e que não tiveram reações adversas de Grau 3 ou superior na dose inicial recomendada.



## Ajustes de dose para reações adversas

### Reações adversas não hematológicas

Transaminases hepáticas elevadas: Se ocorrerem aumentos das transaminases do fígado  $>5$  vezes o limite superior da normalidade (LSN), o bosutinibe deve ser interrompido até restabelecer para  $\leq 2,5 \times$  o LSN e pode ser retomado com 400 mg uma vez ao dia a partir de então. Se a recuperação demorar mais de 4 semanas, deve-se considerar a descontinuação do bosutinibe. Se aumentos da transaminase  $\geq 3 \times$  LSN ocorrerem simultaneamente com aumentos da bilirrubina  $>2 \times$  o LSN e níveis de fosfatase alcalina  $<2 \times$  o LSN, o bosutinibe deve ser descontinuado (vide item 5. Advertências e Precauções).

Diarreia: Para diarreia de Grau 3/4 (aumento  $\geq 7$  fezes/dia em relação ao valor basal/pré-tratamento), o bosutinibe deve ser interrompido e pode ser retomado a 400 mg uma vez ao dia após a recuperação para Grau  $\leq 1$  (vide item 5. Advertências e Precauções).

Caso se desenvolva outra toxicidade não hematológica moderada ou grave de significância clínica, o bosutinibe deve ser interrompido e pode ser retomado a uma dose reduzida em 100 mg uma vez por dia após a resolução da toxicidade. Se clinicamente apropriado, deverá ser considerado o reescalonamento da dose para a dose inicial, administrada uma vez ao dia (vide item 5. Advertências e Precauções). Doses menores que 300 mg/dia foram usadas em pacientes; no entanto, a eficácia não foi estabelecida.

### Reações adversas hematológicas

Reduções de dose são recomendadas para neutropenia e trombocitopenia graves ou persistentes, conforme descrito abaixo. Interrupções e/ou reduções da dose podem ser necessárias para toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que não estão relacionadas com leucemia subjacente (Tabela 11).

**Tabela 11. Ajustes de dose para neutropenia e trombocitopenia**

<p>ANC <math>&lt;1,0 \times 10^9/L</math></p> <p>ou</p> <p>Plaquetas <math>&lt;50 \times 10^9/L</math></p>	<p>Manter o bosutinibe até ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math> e plaquetas <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>.</p> <p>Retomar o tratamento com bosutinibe na mesma dose, caso a recuperação ocorra dentro de 2 semanas. Se essas contagens sanguíneas permanecerem baixas durante <math>&gt;2</math> semanas, após a recuperação, reduzir a dose em 100 mg e reiniciar o tratamento.</p> <p>Se qualquer uma dessas citopenias se repetir, reduza a dose em mais 100 mg após a recuperação e retome o tratamento.</p> <p>Doses menores que 300 mg/dia foram usadas em pacientes; no entanto, a eficácia não foi estabelecida.</p>
--	--

Abreviação: ANC = contagem absoluta de neutrófilos.

### População pediátrica

A segurança e a eficácia de bosutinibe em pacientes menores de 18 anos não foram avaliadas.

### Uso em pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática preexistente leve, moderada, e grave, a dose recomendada de bosutinibe é de 200 mg por dia. Não há dados clínicos para a eficácia na dose de 200 mg uma vez ao dia em pacientes com insuficiência hepática e LMC. No entanto, com base no modelo farmacocinético, é previsto que uma dose diária de 200 mg em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (classe de Child-Pugh A, B ou C, respectivamente) resulte em uma área sob a curva de concentração (AUC) similar à AUC observada em pacientes com função hepática normal que recebem a dose inicial recomendada (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

### Uso em pacientes com insuficiência renal

#### LMC Ph+ em fase crônica recém-diagnosticada

Em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina [ $CL_{Cr}$ ] 30 a  $<50$  mL/min, estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault), a dose recomendada de bosutinibe é de 300 mg diariamente com alimentos (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Em pacientes com insuficiência renal grave ( $CL_{Cr} <30$  mL/min, estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault), a dose recomendada de bosutinibe é de 200 mg diariamente com alimentos (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

O escalonamento da dose para 400 mg uma vez ao dia com alimentos para pacientes com insuficiência renal moderada ou para 300 mg uma vez ao dia com alimentos para pacientes com insuficiência renal grave pode ser considerado se eles não experimentarem reações adversas moderadas persistentes ou graves e se não atingirem uma resposta hematológica, citogenética ou molecular adequada.

#### LMC Ph+ em fase crônica, acelerada ou blástica com resistência ou intolerância à terapia anterior

Em pacientes com insuficiência renal moderada ( $CL_{Cr}$  30 a 50 mL/min, estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault), a dose recomendada de bosutinibe é de 400 mg por dia com alimentos (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Em pacientes com insuficiência renal grave ( $CL_{Cr} <30$  mL/min, estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault), a dose recomendada de bosutinibe é de 300 mg diariamente com alimentos (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

O escalonamento da dose para 500 mg uma vez ao dia com alimentos para pacientes com insuficiência renal moderada ou para 400 mg uma vez ao dia com alimentos para pacientes com insuficiência renal grave pode ser considerado se eles não experimentarem reações adversas moderadas persistentes ou graves e se não atingirem uma resposta hematológica, citogenética ou molecular adequada.



**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Perfil de segurança**

#### **LMC em fase crônica (FC) recém-diagnosticada**

##### **Estudo de bosutinibe 400 mg**

Um total de 268 pacientes recém-diagnosticados com LMC FC recebeu, pelo menos, uma dose de bosutinibe 400 mg de agente único em um estudo clínico randomizado de Fase 3. Após 60 meses de acompanhamento, a duração mediana da terapia foi de 55,1 meses (faixa de variação: 0,3 a 60,1 meses); a intensidade mediana da dose foi de 393,6 mg/dia.

As reações adversas mais frequentes relatadas para  $\geq 20\%$  dos pacientes no grupo de tratamento com bosutinibe foram diarreia (75,0% dos pacientes), náusea (37,3%), trombocitopenia (35,8%), ALT aumentada (33,6%), fadiga (32,8%), dor abdominal (32,5%), erupção cutânea (30,2%), AST aumentado (25,7%), anemia (22,0%), cefaleia (22,0%), lipase aumentada (21,3%), vômito (20,5%) e artralgia (20,1%). As reações adversas de Grau 3 ou Grau 4 relatadas para  $\geq 5\%$  dos pacientes no grupo de tratamento com bosutinibe foram ALT aumentada (20,9%), trombocitopenia (14,2%), lipase aumentada (13,8%), aspartato aminotransferase aumentado (10,4%), diarreia (9,0%), e neutropenia (7,5%).

O tempo mediano para início de diarreia (todos os graus) no grupo de tratamento com bosutinibe foi de 4 dias e a duração mediana de um evento foi de três dias. O tempo mediano de início para aumentos de ALT ou AST (todos os graus) observado foi de 34 e 56 dias, respectivamente, e a duração mediana foi de 19 e 15 dias, respectivamente.

Houve um paciente no grupo de tratamento com bosutinibe e 0 pacientes no grupo de tratamento com imatinibe que apresentou QT corrigido pelo intervalo do método de Fridericia (QTcF) maior que 500 ms.

##### **Estudo de bosutinibe 500 mg**

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao bosutinibe 500 mg em 248 pacientes de um estudo clínico randomizado de Fase 3 em pacientes recém-diagnosticados com LMC Ph+ FC. Os pacientes no braço de tratamento com bosutinibe receberam uma mediana de 1841 doses ao longo de uma mediana de 61,7 meses (faixa de variação: 0,03 a 145,9 meses); a intensidade mediana da dose foi de 463 mg/dia.

Reações adversas de qualquer grau de toxicidade relatadas para  $\geq 20\%$  dos pacientes no braço de bosutinibe foram diarreia (71,4% dos pacientes), ALT aumentada (36,3%), náusea (35,9%), vômitos (35,5%), dor abdominal (33,1%), trombocitopenia (33,1%), anemia (30,2%), AST aumentada (29,8%), erupção cutânea (28,6%), fadiga (26,6%), pirexia (21,8%) e aumento da lipase (21,4%).

Reações adversas de Grau 3 ou Grau 4 relatadas por  $\geq 10\%$  dos pacientes no braço de bosutinibe foram ALT aumentada (20,2% dos pacientes), lipase aumentada (14,1%), trombocitopenia (13,7%) e diarreia (12,5%).

O tempo mediano para início de diarreia (todos os graus) no braço de bosutinibe do estudo clínico de Fase 3 randomizado foi de três dias e a duração mediana de um evento foi de três dias. Entre os pacientes que tiveram diarreia, o número mediano de episódios de diarreia por paciente durante o tratamento com bosutinibe foi 3 (faixa de variação de 1-107). O tempo mediano de início para aumentos de ALT ou AST (todos os graus) observado no estudo de Fase 3 de LMC Ph+ FC recém-diagnosticada foi de 29 dias e a duração mediana de um evento foi de 20 dias e 15 dias, respectivamente.

No braço de bosutinibe do estudo clínico randomizado de Fase 3 de pacientes recém-diagnosticados com LMC Ph+ FC, dois pacientes (0,8%) apresentaram intervalo QTcF maior que 500 ms no braço de bosutinibe. Os pacientes com doença cardiovascular significativa ou não controlada, incluindo prolongamento do intervalo QT, não foram incluídos neste estudo clínico (vide item 2. Resultados de Eficácia e item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).



Houve dois relatos de choque anafilático no estudo de Fase 3 LMC com Ph+ FC recém-diagnosticada. O bosutinibe foi descontinuado em ambos os pacientes e os eventos resolvidos com tratamento sintomático. Um evento ocorreu no primeiro dia da administração de bosutinibe e o outro, no primeiro dia de reinício do bosutinibe após uma interrupção da dose de, aproximadamente, quatro semanas (vide item 4. Contraindicações).

#### **LMC Ph+ FC, FA e FB resistentes ou intolerantes ao imatinibe**

O estudo clínico de Fase 1/2 de braço único incluiu pacientes com LMC Ph+ crônica em fase acelerada ou blástica ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ que foram resistentes ou intolerantes à terapia anterior. A população de segurança (que recebeu pelo menos uma dose de bosutinibe) incluiu 570 pacientes. Na população de segurança, os 284 pacientes com LMC Ph+ FC que foram resistentes ou intolerantes ao imatinibe tiveram uma duração mediana de tratamento com bosutinibe de 26 meses e a intensidade mediana da dose foi de 436 mg/dia. Houve 119 pacientes com LMC Ph+ FC que foram resistentes ou intolerantes a inibidores da tirosina quinase  $\geq 2$  (TKIs, incluindo imatinibe, dasatinibe e/ou nilotinibe) que tiveram uma duração mediana do tratamento com bosutinibe de 9 meses; a intensidade mediana da dose foi 427 mg/dia. Houve 167 pacientes com LMC Ph+ FA, LMC BP ou ALL que foram resistentes ou intolerantes a, pelo menos, imatinibe, que tiveram uma duração mediana do tratamento com bosutinibe de 4 meses; a intensidade mediana da dose foi de 453 mg/dia.

Após um mínimo de 120 meses de acompanhamento, as reações adversas de qualquer grau de toxicidade relatadas por  $\geq 20\%$  dos pacientes na população de segurança da Fase 1/2 foram diarreia (82,1%), náusea (47,4%), trombocitopenia (41,4%), vômitos (39,6%), dor abdominal (39,1%), erupção cutânea (34,7%), fadiga (33,7%), anemia (31,8%), pirexia (28,6%), tosse (22%) e cefaleia (20,7%).

No estudo de Fase 1/2 de braço único em pacientes com leucemia Ph+ que foram resistentes ou intolerantes à terapia anterior, o tempo mediano para início de diarreia (todos os graus) foi de dois dias e a duração mediana de um evento foi de dois dias. Entre os pacientes que apresentaram diarreia, o número mediano de episódios de diarreia por paciente durante o tratamento com bosutinibe foi de 3 (faixa de variação de 1-268). Com base nas reações adversas relatadas, o tempo mediano de início para aumentos de ALT ou AST foi de 36 e 42 dias, respectivamente, e a duração mediana foi de 21 dias e 21 dias, respectivamente.

No estudo de Fase 1/2 de braço único em pacientes com leucemia Ph+ que foram resistentes ou intolerantes à terapia anterior, 3 pacientes (0,5%) experimentou um intervalo QTcF maior que 500 ms. Os pacientes com doença cardiovascular significativa ou não controlada, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram excluídos pelos critérios do protocolo neste estudo clínico (vide item 2. Resultados de Eficácia e item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

#### **LMC Ph+ previamente tratada com 1 ou mais TKI(s)**

Um total de 163 pacientes com LMC Ph+ CP, AP e BP, previamente tratados com um ou mais TKIs, receberam pelo menos 1 dose de bosutinibe de agente único 500 mg em um estudo clínico de Fase 4 de braço único, aberto e não randomizado. A duração mediana da terapia foi de 37,8 meses (variação: 0,2–50,1 meses); a intensidade da dose mediana foi de 308,8 mg/dia.

As reações adversas mais frequentes relatadas para  $\geq 20\%$  dos pacientes foram diarreia (89,0% dos pacientes), fadiga (47,9%), dor abdominal (44,8%), náusea (43,0%), vômito (33,7%), cefaleia (28,8%), ALT aumentada (27,0%), dispneia (23,9%), artralgia (22,7%), erupção cutânea (22,7%), edema (20,9%) e AST aumentada (20,2%). As reações adversas de Grau 3 ou Grau 4 relatadas para  $\geq 5\%$  dos pacientes foram diarreia (16,6%), ALT aumentada (14,7%), lipase aumentada (8,6%), trombocitopenia (8,0%), derrame pleural (7,4%), dor abdominal (5,5%) e erupção cutânea (5,5%).

O tempo médio de início da diarreia (todos os graus) foi de 2 dias e a duração média de um evento foi de 9 dias. O tempo médio de início das elevações de ALT ou AST (todos os graus) observados foi de 50 e 55 dias, respectivamente, e a duração mediana foi de 24 e 23 dias, respectivamente.

Houve 1 paciente que apresentou intervalo QT corrigido pelo método Fridericia (QTcF) maior que 500 ms.

#### **Resumo tabulado de reações adversas (Tabela 12)**

As seguintes reações adversas foram relatadas em participantes de estudos clínicos com bosutinibe. Os estudos representam uma avaliação dos dados de eventos adversos de 1621 participantes que receberam, pelo menos, uma dose de bosutinibe como agente único em LMC FC recém-diagnosticada, LMC resistente ou intolerante à terapia



anterior, outras leucemias Ph+ e tumores sólidos malignos avançados. Essas reações adversas são apresentadas por classe de sistema de órgãos.

**Tabela 12. RAMs\* por SOC e categoria de frequência CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica em cada categoria de frequência e SOC**

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raro <1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório (incluindo Infecção do trato respiratório inferior, Infecção do trato respiratório, Infecção viral do trato respiratório, Infecção do trato respiratório superior, Infecção viral do trato respiratório superior), Nasofaringite	Pneumonia (incluindo Pneumonia atípica, Pneumonia bacteriana, Pneumonia fúngica, Pneumonia necrosante, Pneumonia estreptocócica), Gripe (incluindo influenza H1N1, influenza), Bronquite				
Distúrbios do sistema linfático e circulatório	Trombocitopenia (incluindo Diminuição da contagem de plaquetas, Trombocitopenia), Anemia (inclui Anemia, Diminuição de hemoglobina, Contagem de glóbulos vermelhos diminuída), Neutropenia (inclui Neutropenia, Diminuição da contagem de neutrófilos)	Leucopenia (incluindo Leucopenia, Diminuição da contagem de leucócitos)	Neutropenia febril, Granulocitopenia			
Distúrbios do sistema imunológico		Hipersensibilidade ao medicamento	Choque anafilático			
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Hipercalemia (incluindo Aumento de potássio no sangue, Hipercalemia), Hipofosfatemia (incluindo Aumento de fósforo no sangue, Hipofosfatemia), Desidratação				



Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raro <1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, Tontura	Disgeusia				
Distúrbios auditivos e do labirinto		Zumbido				
Distúrbios cardíacos		Eventos isquêmicos cardíacos, Derrame pericárdico, Insuficiência cardíaca	Pericardite			
Transtornos vasculares		Hipertensão** (incluindo Pressão arterial aumentada, Pressão arterial sistólica aumentada, Hipertensão essencial, Hipertensão, Crise hipertensiva)				
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia, Derrame pleural	Insuficiência respiratória, Hipertensão pulmonar (incluindo hipertensão arterial pulmonar, pressão arterial pulmonar aumentada, hipertensão pulmonar)	Edema pulmonar agudo (incluindo edema pulmonar agudo, edema pulmonar intersticial)			
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, Vômitos, Dor abdominal (incluindo Desconforto abdominal, Dor abdominal, Dor abdominal inferior, Dor abdominal superior, Sensibilidade abdominal, Dor Gastrointestinal), Náusea	Gastrite, Hemorragia gastrointestinal (incluindo Hemorragia anal, Hemorragia gástrica, Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia intestinal, Hemorragia gastrointestinal inferior, Hemorragia retal, Hemorragia gastrointestinal superior), Pancreatite aguda (incluindo pancreatite, pancreatite aguda)				

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raro <1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Distúrbios hepatobiliares		Hepatotoxicidade (incluindo Hepatite, Hepatite tóxica, Hepatotoxicidade, Transtorno hepático), Função hepática anormal (incluindo Enzima hepática aumentada, Função hepática anormal, Teste de função hepática anormal, Teste de função hepática aumentado, Transaminases aumentadas)	Lesão hepática (incluindo lesão hepática induzida por medicamentos, lesão hepatocelular, lesão hepática)			
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea (incluindo Erupção cutânea, Erupção cutânea macular, Erupção cutânea maculopapular, Erupção cutânea papular, Erupção cutânea pruriginosa)	Urticária, Prurido, Acne	Eritema multiforme, Erupção cutânea esfoliativa, Erupção medicamentosa			Síndrome de Stevens-Johnson*
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, Dorsalgia	Mialgia				
Distúrbios renais e urinários		Lesão renal aguda, Falha renal, Insuficiência renal				
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Fadiga (incluindo Astenia, Fadiga, Indisposição), Pirexia, Edema (incluindo Edema da pálpebra, Edema facial, Edema generalizado, Edema localizado, Edema, Edema periférico, Edema periorbital, Inchaço periorbital, Inchaço periférico, Inchaço da pálpebra)	Dor torácica (incluindo Desconforto torácico, Dor torácica), Dor				
Testes laboratoriais	ALT aumentada (incluindo ALT anormal, ALT	Amilase aumentada (incluindo aumento da amilase,				



Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raro <1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
	aumentada), AST aumentada, Lipase aumentada (incluindo Hiperlipasemia, Lipase aumentada), Creatinina sanguínea aumentada	hiperamilasemia), GGT aumentada, Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada, Bilirrubina sanguínea aumentada (incluindo Bilirrubina conjugada aumentada, Bilirrubina sanguínea aumentada, Aumento da bilirrubina não conjugada no sangue, Hiperbilirrubinemia), prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (incluindo prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, Síndrome de QT longo, Taquicardia ventricular)				

Abreviações: RAM = reação adversa ao medicamento; ALT = alanina-aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; GGT = gama-glutamilttransferase; CIOMS = Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas; MedDRA = Dicionário Médico de Atividades Regulatórias; SOC = Classe de Sistema de Órgãos.

Datas de corte de dados: B1871053 - 12JUN2020. B1871008 - 07OUT2015. B1871048 - 12MAR2019. B1871006 - 02OUT2015. B1871007 - 07AGO2015. B1871039 - 23NOV2020. B1871040 - 02SET2020 (todos os assuntos da China foram excluídos), 100 - 09FEV2010, 102 - 17JUL2009, 201 - 12MAR2009.

\* Termos preferenciais (TPs) do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA) versão. 23.1.

\*\*RAM identificada após a comercialização

Fonte: ae4t\_adr\_commonality\_derived\_sa.htm.

**Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

A experiência com superdosagem de bosutinibe em estudos clínicos foi limitada a casos isolados. Não houve relato de nenhum evento adverso sério associado às superdosagens. Os pacientes que tomam uma superdosagem de bosutinibe devem ser observados e receber tratamento de suporte adequado.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



### III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0487

Produzido por:  
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Freiburg – Alemanha

Importado por:  
Pfizer Brasil Ltda.  
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5  
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:  
Pfizer Brasil Ltda.  
Rua Alexandre Dumas, 1860  
CEP 04717-904 – São Paulo – SP  
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/10/2024.**

BOSCOR\_11

**Fale** | **0800-7701575**  
**Pfizer** | [www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)

