

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide crônica cromossomo Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQ (UAT 134)

No dia 21 de agosto de 2024, na 32ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide crônica cromossomo Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQ*.

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

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Novartis Biociencias S.A., seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Unimed do Brasil e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

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

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

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

- O Conselho Nacional de Saúde (CNS) é favorável à incorporação de Asciminibe, considerando a oportunidade de tratamento dos pacientes com leucemia mielóide crônica.
- A Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL) posiciona-se contrariamente à incorporação de asciminibe com base nas evidências existentes que são de baixa qualidade metodológica e alto nível de incerteza, aliadas a impacto orçamentário elevado.
- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) e é favorável à incorporação da tecnologia - UAT 134.
- O Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (ABRAMGE/SINAMGE) - considerando que existem incertezas quanto a efetividade do asciminibe em relação as alternativas já disponíveis, devido principalmente as limitações das evidências científicas, muito baixa, baixa e moderada qualidade, tanto no ECR quanto no MAIC, e ainda com impacto orçamentário relevante e RCUI de 400 mil reais por AVAQ somadas a 'impossibilidade estrutural' de negociação de preços e condicionantes como nas diversas agências internacionais citadas, nos posicionamos desfavoravelmente a incorporação da tecnologia

- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) discorda da incorporação do Asciminibe no cenário apresentado haja vista a certeza de evidência ser baixa. Não existem estudos de comparação direta entre os medicamentos disponíveis. O estudo de comparação indireta analisado só avaliou desfechos intermediários. A razão de custo efetividade desse medicamento é ruim; a probabilidade de ser custo-efetivo é de 50% quando feita comparação com demais medicamentos. E haveria um alto impacto orçamentário para a saúde suplementar no caso de haver a incorporação.
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FenaSaúde) não recomenda a incorporação do asciminibe para tratamento de pacientes com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase. O estudo ASCEMBL, pivotal da tecnologia, compara asciminibe com bosutinibe, comparador não disponível na Saúde Suplementar. Além disso, o estudo pivotal apesar de ser ECR de fase III, é aberto, o que aumenta o viés metodológico da evidência. Além disso, somente uma evidência de comparação indireta avaliou asciminibe versus nilotinibe e dasatinibe, que estão disponíveis no Rol. Este fato refletiu no estudo de custo-efetividade apresentado pelo proponente, a evidência indireta alimentou a avaliação econômica. Mesmo incerto, o resultado da análise mostrou maior efetividade e maior custo associado a asciminibe. O impacto orçamentário incremental para a saúde suplementar foi substancial, variando entre R\$ 23 milhões a R\$ 24 milhões de reais. Por fim, agências internacionais de ATS somente incorporaram a tecnologia mediante redução do preço ou acordo comercial com a empresa detentora do registro.
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRSTA), diante da necessidade não atendida dos pacientes de LMC, bem como todos os dados e informações apresentadas na reunião técnica, sobretudo de dados de vida real, vem apresentar parecer favorável à incorporação.
- Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) são favoráveis à incorporação.
- A Confederação Nacional do Comércio de Bens, Serviços e Turismo (CNC) se manifesta em favor da incorporação de novas medicações que possam dar qualidade de vida para os pacientes
- Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) - Tendo em vista a gravidade da doença e a avaliação ser para uma população específica, a AFAG é favorável à sua incorporação.
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - acompanhamos manifestação desfavorável da Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED) e da Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE).
- o Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) é favorável à incorporação da tecnologia como oportunidade de tratamento de pacientes sem outra opção, diante do exposto pelos especialistas e fundamentado pelas associações.
- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda a não incorporação do asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica cromossomo Philadelphia positivo, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase, no Rol da ANS. As evidências científicas apresentadas pelo proponente da nova tecnologia não foram robustas o suficiente para demonstrar que a nova tecnologia impactaria de formas clinicamente relevante e custo-efetiva os pacientes que falharem ou se mostrarem intolerantes às alternativas já disponíveis no rol, nilotinibe e dasatinibe. Estudos futuros, com desenhos metodológicos mais

robustos, talvez venham a demonstrar os alegados benefícios clínicos da incorporação, quando poderá então ser rediscutida.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQs)

Demandante



Material de Acesso com informações técnicas e científicas referenciadas e/ou premissas declaradas, destinado a profissionais de saúde, auditores e gestores de saúde.
Apresentação aprovada em Agosto/2024. Código de aprovação: BR-31556

Conflitos de interesse

Dra. Katia Pagnano

De acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 e Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008, eu declaro que:

- Participação de protocolos de pesquisa: Novartis, Pfizer, Servier
- Honorários recebidos por aulas médicas: Novartis, Pfizer, EMS, Pint Pharma
- Patentes e Royalties: nada a declarar
- Afiliação na Diretoria de uma Entidade ou Conselho: Conselho Deliberativo da ABHH, Vice-Presidente da Associação Italo-Brasileira de Hematologia; Presidente do Grupo Brasileiro de LMC; Comitê Científico e Diretora da *International Chronic Myeloid Leukemia* Foundation
- Discussão de uso de drogas Off-label: nada a declarar

Declaro não ter ações em bolsa de valores das empresas supracitadas.

Meus pré-requisitos para participar destas atividades são o intercâmbio científico, a autonomia do pensamento científico, a independência de opinião e a liberdade de expressão, aspectos estes respeitados pela Novartis.

Esta apresentação reflete a minha opinião pessoal e não a do meu empregador ou universidade; é para efeitos de discussão científica independente, por favor, consulte a informação de prescrição nas bulas aprovadas no Brasil.

Johnny Martins

Declaro ser colaborador da empresa Novartis atuando como Gerente de Acesso e Farmacoeconomia.

Declaro não ter ações em bolsa de valores das empresas supracitadas.

Meus pré-requisitos para participar destas atividades são o intercâmbio científico, a autonomia do pensamento científico, a independência de opinião e a liberdade de expressão, aspectos estes respeitados pela Novartis.

Esta apresentação reflete a minha opinião pessoal e não a do meu empregador ou universidade; é para efeitos de discussão científica independente, por favor, consulte a informação de prescrição nas bulas aprovadas no Brasil.

A proposta de incorporação de asciminibe considera as limitações no tratamento atual para a população com LMC Ph+ previamente tratados^{1,2}

Resistência a ≥ 2 mais ITQs



Nem todos os pacientes respondem bem ao tratamento¹

Intolerância



A intolerância pode levar a interrupções e piora da QdV²

ITQs: inibidores de tirosina quinase; QdV: qualidade de vida.

1. Soverini et al., Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. Blood. 2009 Sep 3;114(10):2168-71. doi: 10.1182/blood-2009-01-197186. Epub 2009 Jul 9. 2. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorchiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016 May;30(5):1044-54. doi: 10.1038/leu.2016.5. Epub 2016 Feb 3.

Dessa forma, propõe-se a incorporação de asciminibe para pacientes com LMC-FC Ph+ previamente tratados com dois ou mais ITQs

Gerações de ITQs disponíveis no Brasil¹⁻⁶

Primeira geração

Imatinibe¹

Segunda geração

Dasatinibe²

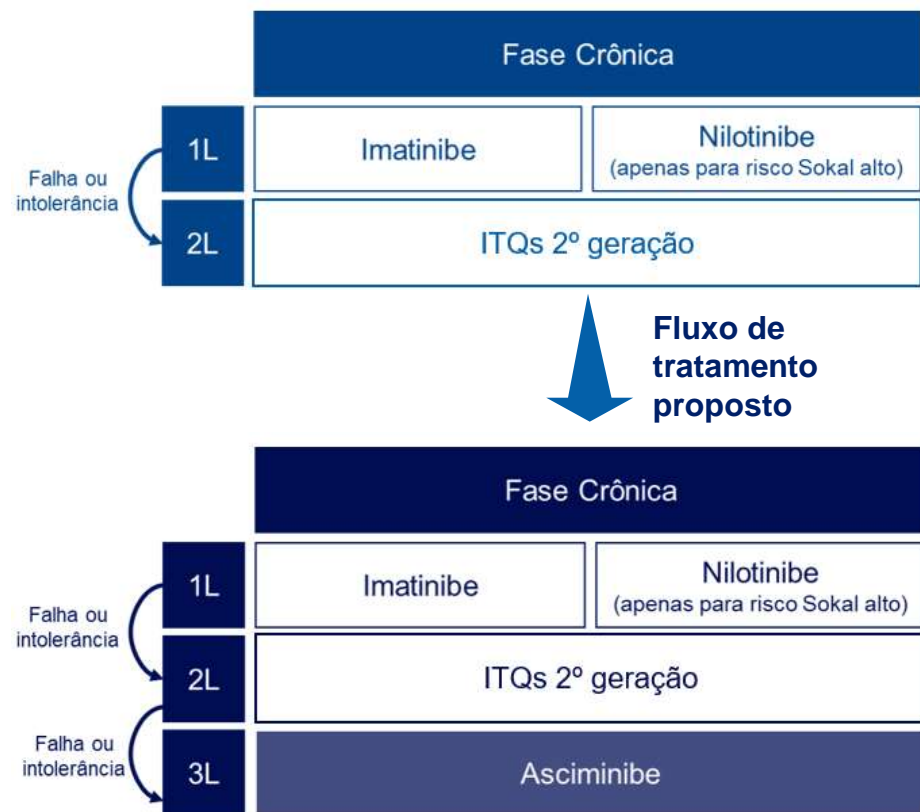
Nilotinibe³

Bosutinibe^{4*}

Terceira geração

Asciminibe⁵

Ponatinibe^{6*}



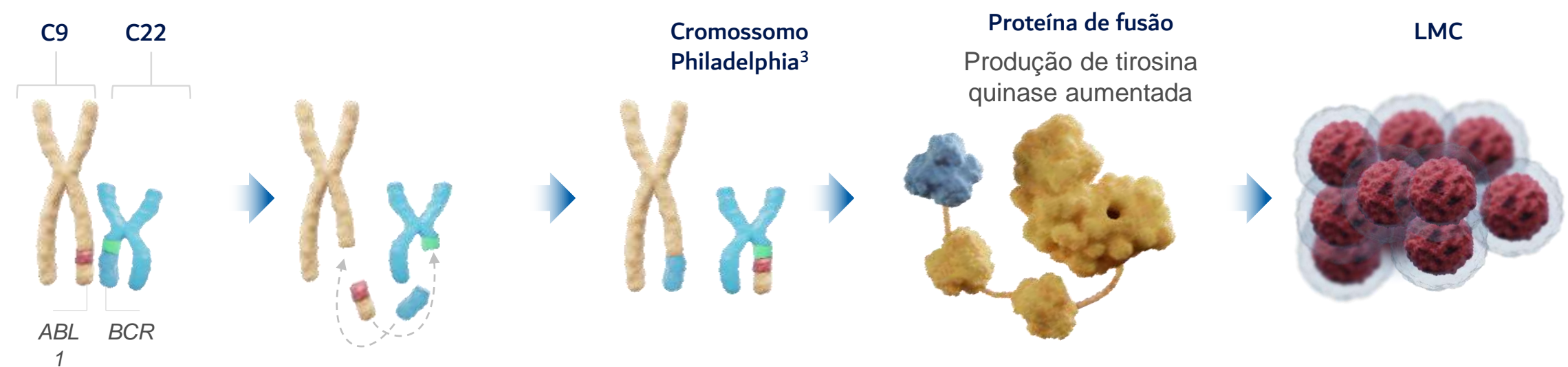
LMC-FC: Leucemia Mieloide Crônica em fase crônica; ITQs: Inibidores de tirosina quinase; L: linha; Ph+: cromossomo Philadelphia positivo. * Medicamentos não disponíveis na ANS.

1. Anvisa. Glivec. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Glivec>. Acesso em 01/08/2024; 2. Anvisa. Sprycel. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SPRYCEL>. Acesso em 01/08/2024; 3. Anvisa. Tasigna. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TASIGNA>. Acesso em 01/08/2024; 4. Anvisa. Bosulif. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BOSULIF>. Acesso em 01/08/2024; 5. Anvisa. Scemblix. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=scemblix>. Acesso em 01/08/2024; 6. Anvisa. Iclusig. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=iclusig>. Acesso em 01/08/2024.

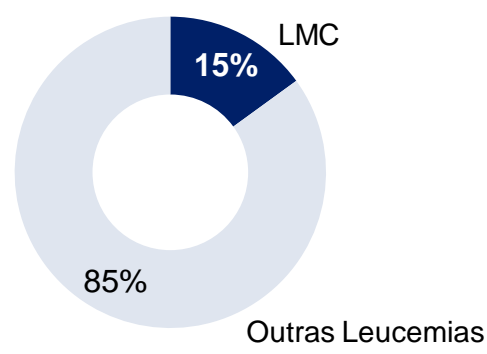
Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs

Características da doença e evidências clínicas

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa causada pela translocação t(9;22) que resulta na expressão da proteína de fusão BCR-ABL^{1,2}



Porcentagem de LMC⁴



Estimativas epidemiológicas de Leucemias⁵⁻⁷

Estimativa	Incidência/100 mil habitantes	Prevalência/100 mil habitantes
INCA ² (Leucemias geral)	4,43	4,43
Neves et al., 2019 ³ (LMC)	3,4	Não estimado
Callera et al., 2011 ⁴ (LMC)	0,8	6,2

São calculados cerca de **3.853** pacientes com LMC no Sistema de Saúde Suplementar^{8*}

LMC: Leucemia mieloide crônica; Ph+: Cromossomo philadelphia positivo. * Considerando o número de beneficiários de 50.963.835 segundo a ANS.

1. Jabbour and Kantarjian., Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2022;97(9):1236-1256; 2. Soliman et al., Chronic Myeloid Leukemia with cryptic Philadelphia translocation and extramedullary B-lymphoid blast phase as an initial presentation. Acta Biomed. 2018 Apr 3;89(3-S):38-44; 3. Chen et al., A Unique Three-Way Variant Philadelphia Chromosome t(6;9;22)(p21.3;q34;q11.2) in a Newly Diagnosed Patient with Chronic Myeloid Leukemia Responded to Flumatinib. Onco Targets Ther. 2022;15:1033-1037. 4. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Leukemia - Chronic Myeloid - CML [Internet]. Alexandria, VA: Cancer.Net.; Disponível em: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-myeloid-cml>; 5. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. 120 p.; 6. Neves et al., 2019. Incidence and spatial distribution of Chronic Myeloid Leukemia by regions of economic development in the state of Pernambuco, Brazil. Hematol Transfus Cell Ther. 41(3):212-5; 7. Callera et al., 2011. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 33 (2) • 2011 • <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20110032> 8. ANS. Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais. Agência Nacional de Saúde Suplementar. SIB/ANS/MS - 01/2024 [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.ans.gov.br/ansabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_br.def

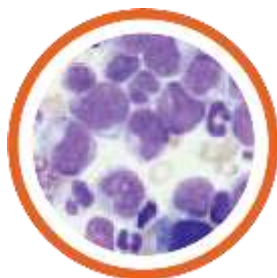
O objetivo de tratamento é manter os pacientes na fase crônica para que não avancem para as fases acelerada e crise blástica^{1,2}

A manutenção dos pacientes na fase crônica resulta no controle da doença^{1,2}

Objetivo

Fase crônica

Estabilização média de 4-6 anos do sangue periférico e de medula.



Progressão



Fases da LMC^{1,2}

Fase acelerada

Duração média de 1 ano

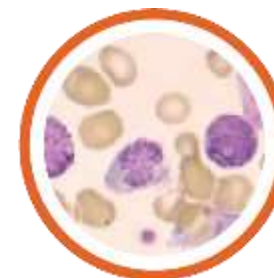


Progressão



Crise blástica

Sobrevida média de 3 a 6 meses



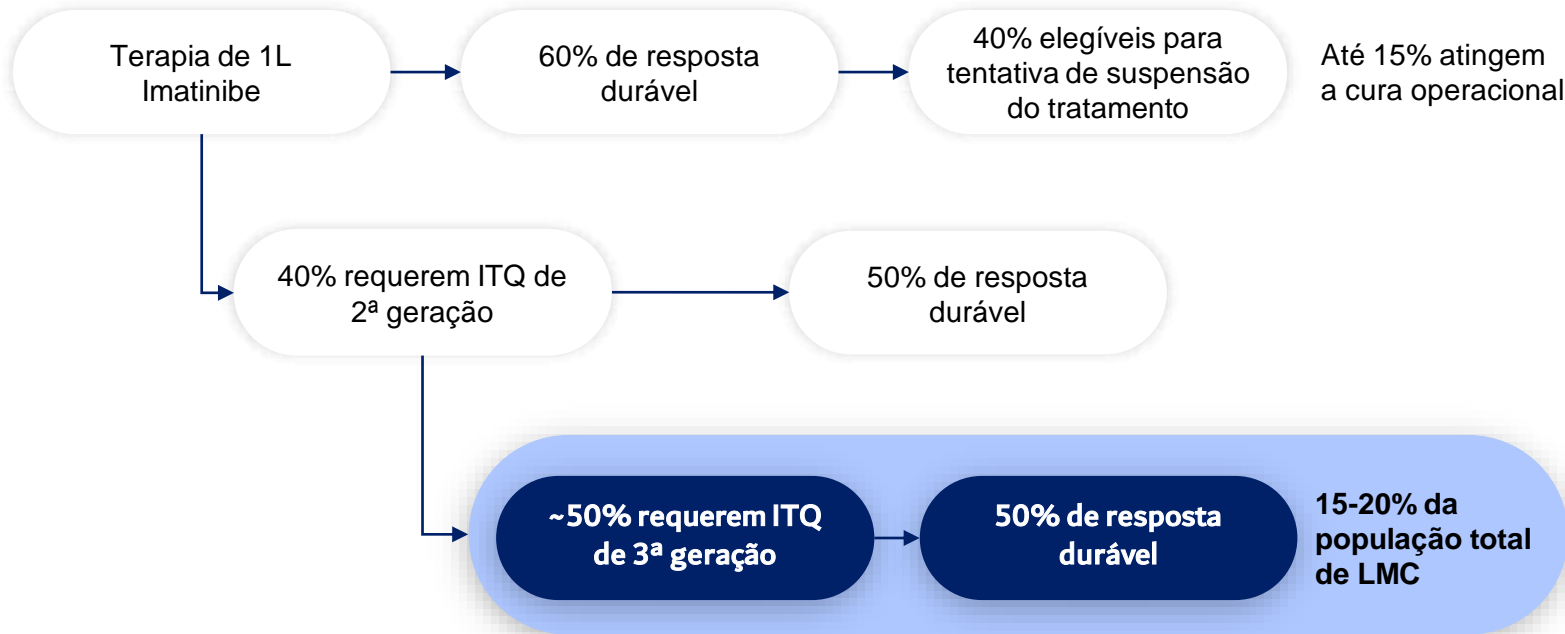
ITQ: inibidores de tirosina quinase; L: linha; LMC: leucemia mieloide crônica; TCTH: Transplante de células-tronco hematopoiéticas. * Considerando o número de beneficiários de 50.963.835 segundo a ANS

*Dados de uma análise retrospectiva de centro único de pacientes com LMC que receberam uma ou mais linhas de TKIs competitivos de ATP. Cinquenta e cinco pacientes tiveram uma linha de tratamento e 13 pacientes tiveram 3 ou mais linhas de tratamento.

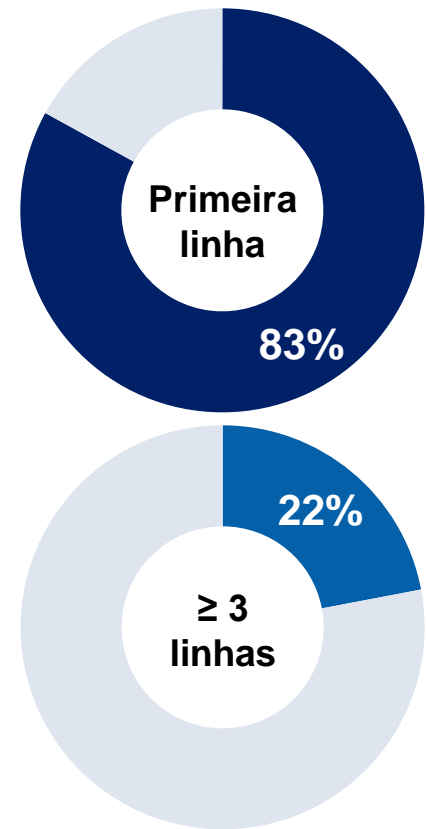
1. CND Cancer Society. Pathology and staging 2006. 2 O'Brien et al., Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003 Mar 13;348(11):994-1004. doi: 10.1056/NEJMoa022457

Apesar dos avanços em LMC, cerca de 50% dos pacientes tratados em segunda linha requerem um ITQ de 3ª geração¹

Além disso, pacientes em terceira linha possuem 22% de sobrevida global em oito anos²



Sobrevida global (SG) em oito anos de pacientes com LMC^{2*}

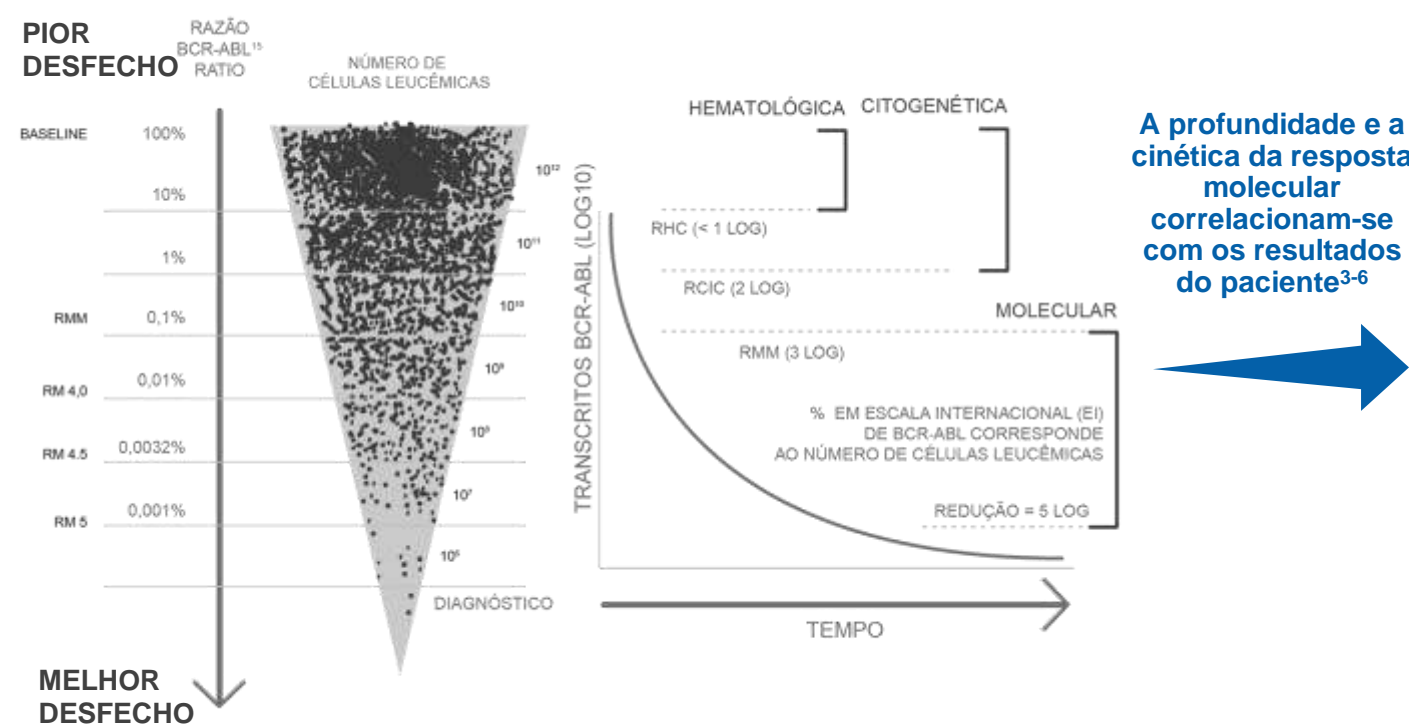


Cerca de **503** pacientes são elegíveis ao tratamento com ITQ de 3ª geração^{3*}

ITQ: inibidores de tirosina quinase; L: linha; LMC: leucemia mieloide crônica; TCTH: Transplante de células-tronco hematopoéticas. * Considerando o número de beneficiários de 50.963.835 segundo a ANS
¹Dados de uma análise retrospectiva de centro único de pacientes com LMC que receberam uma ou mais linhas de TKIs competitivos de ATP. Cinquenta e cinco pacientes tiveram uma linha de tratamento e 13 pacientes tiveram 3 ou mais linhas de tratamento. 1. Innes AJ *et al.* Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(2):79-91. 2. Bosi GR *et al.* Hematol Transfus Cell Ther. 2019; 41(3):222-228. 3. ANS. Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais. Agência Nacional de Saúde Suplementar. SIB/ANS/MS - 01/2024 [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_br.def

De acordo com o *ELN*, a rapidez e a profundidade da respostas são preditores de Sobrevida Global em pacientes com LMC¹

Pacientes que atingem respostas profundas possuem uma maior chance de sobrevida global em oito anos de acompanhamento²



Taxa de resposta e SG esperada²

BCR::A BL1 ^{EI}	Sigla	Classificação	SG em 8 anos ²
<0,0032%	RM ^{4.5}	Resposta molecular 4,5	92%
0,0032-0,01%	RM ⁴	Resposta molecular 4	90%
0,01-0,1%	RMM	Resposta molecular maior	88%
0,1-1%	RCC	Resposta citogenética completa	83%
>1%	RCP	Resposta citogenética parcial	78%

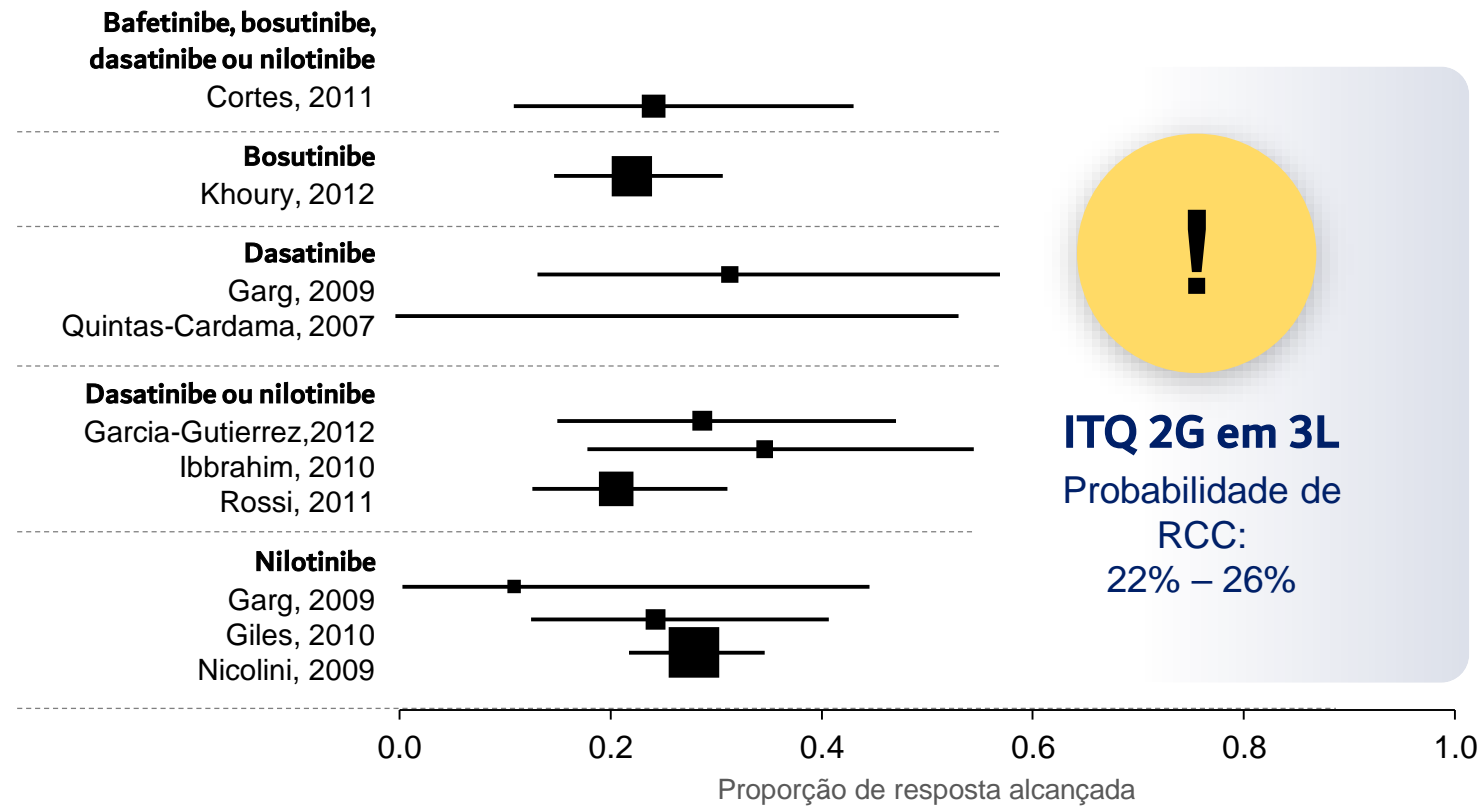
LMC: Leucemia mieloide crônica; SG: Sobrevida global; RM: resposta molecular; RMM: resposta molecular maior; RCC: resposta citogenética completa; RCP: resposta citogenética parcial.

1. Hochhaus. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2. Epub 2020 Mar 3. 2. Hehlmann et al., Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. J Clin Oncol. 2014 Feb 10;32(5):415-23. doi: 10.1200/JCO.2013.49.9020. Epub 2013 Dec 2. 3. Baccarani et al., European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013 Aug 8;122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569. Epub 2013 Jun 26. 4. Baccarani et al., European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006 Sep 15;108(6):1809-20. doi: 10.1182/blood-2006-02-005686. Epub 2006 May 18.; 5. NCCN Clinical practice guidelines v3.2014; 6. Radich. How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia Blood 2009;114:3376-81.

O uso de ITQs de 2G em pacientes previamente tratados possui eficácia limitada, com uma chance de resposta entre 22% e 26% para alcançar a RCC¹

Além disso, as evidências disponíveis para essa troca são de estudos clínicos fase 2 e estudos observacionais¹

Proporção de
pacientes que
alcançaram RCC
(após ITQ de 2G)¹



Evidências provenientes de estudos clínicos fase II e estudos observacionais¹

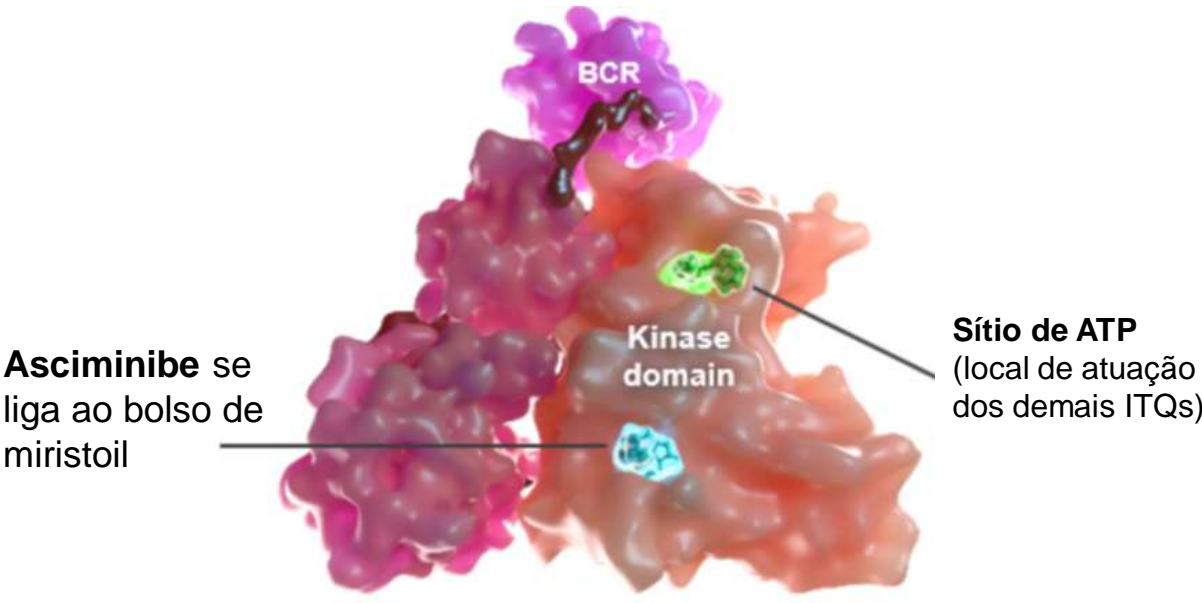
RCC: Resposta citogenética completa; ITQ: Inibidor de tirosina quinase; L: Linha; G: Geração.

1. Lipton et al., Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leuk Res. 2015 Jan;39(1):58-64. doi: 10.1016/j.leukres.2014.10.005. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25466286.

Asciminibe, um ITQ de 3ª geração, possui um mecanismo de ação diferente dos tratamentos atualmente disponíveis¹⁻⁵

Asciminibe é o primeiro e único inibidor de STAMP disponível para LMC¹⁻⁵

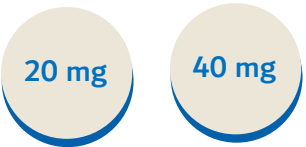
Mecanismo de ação⁵



Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket (STAMP)

Apresentação¹

Disponível em apresentações de 20 mg e 40 mg

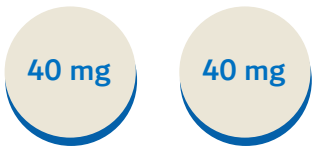


Indicação

Leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica (FC), previamente tratada com 2 ou mais ITQs¹

Posologia¹

80 mg diárias



1x/dia

OU



2x/dia
a cada 12h

ITQs: inibidores de tirosina quinase; LMC: leucemia mieloide crônica.

1. Bula do medicamento SCHEMBLIX™ (cloridrato de asciminibe); 2. Redaelli et al., Gambacorti-Passerini C. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2012 Nov;87(11):E125-8. doi: 10.1002/ajh.23338. Epub 2012 Oct 9. 3. Schoepfer et al., Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. J Med Chem. 2018 Sep 27;61(18):8120-8135. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01040. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30137981. 4. Manley et al., The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. Leuk Res. 2020 Nov;98:106458. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106458. Epub 2020 Sep 29. 5. Mauro MJ, et al. Presented at the 63rd American Society of Hematology Annual Meeting. Abstract 310.

Asciminibe é o único ITQ de 3ª geração que demonstrou eficácia e segurança em um estudo fase 3, multicêntrico, randomizado e controlado¹

O Estudo ASCEMBL é o único estudo de fase 3 conduzido em pacientes com LMC, em fase crônica, pós dois ou mais ITQs¹

CrITÉRIOS de inclusão

- Adultos com LMC na fase crônica previamente tratados com ≥ 2 ITQs
- Falha ou intolerância ao ITQ mais recente
- Pacientes com intolerância ao ITQ mais recente devem ter BCR-ABL1^{El} $>0,1\%$ na triagem

Randomização 2:1
(n=233)

Asciminibe

40 mg 2x/dia, (n=157)

Bosutinibe

500 mg 1x/dia, (n=76)

Duração do tratamento
 ≥ 96 semanas

CrITÉRIOS de exclusão

- Presença de mutação T315I ou V299L
- Pacientes em fase crônica após FA ou CB
- Doença hepática aguda ou crônica
- Histórico de infarto, angina e doença coronariana nos 6 meses prévios a entrada do estudo
- Pacientes com anomalias de repolarização

Troca permitida para aqueles que atenderam aos critérios de falta de eficácia ao bosutinibe

Desfecho primário
RMM na semana 24

Desfecho secundário
RMM na semana 96

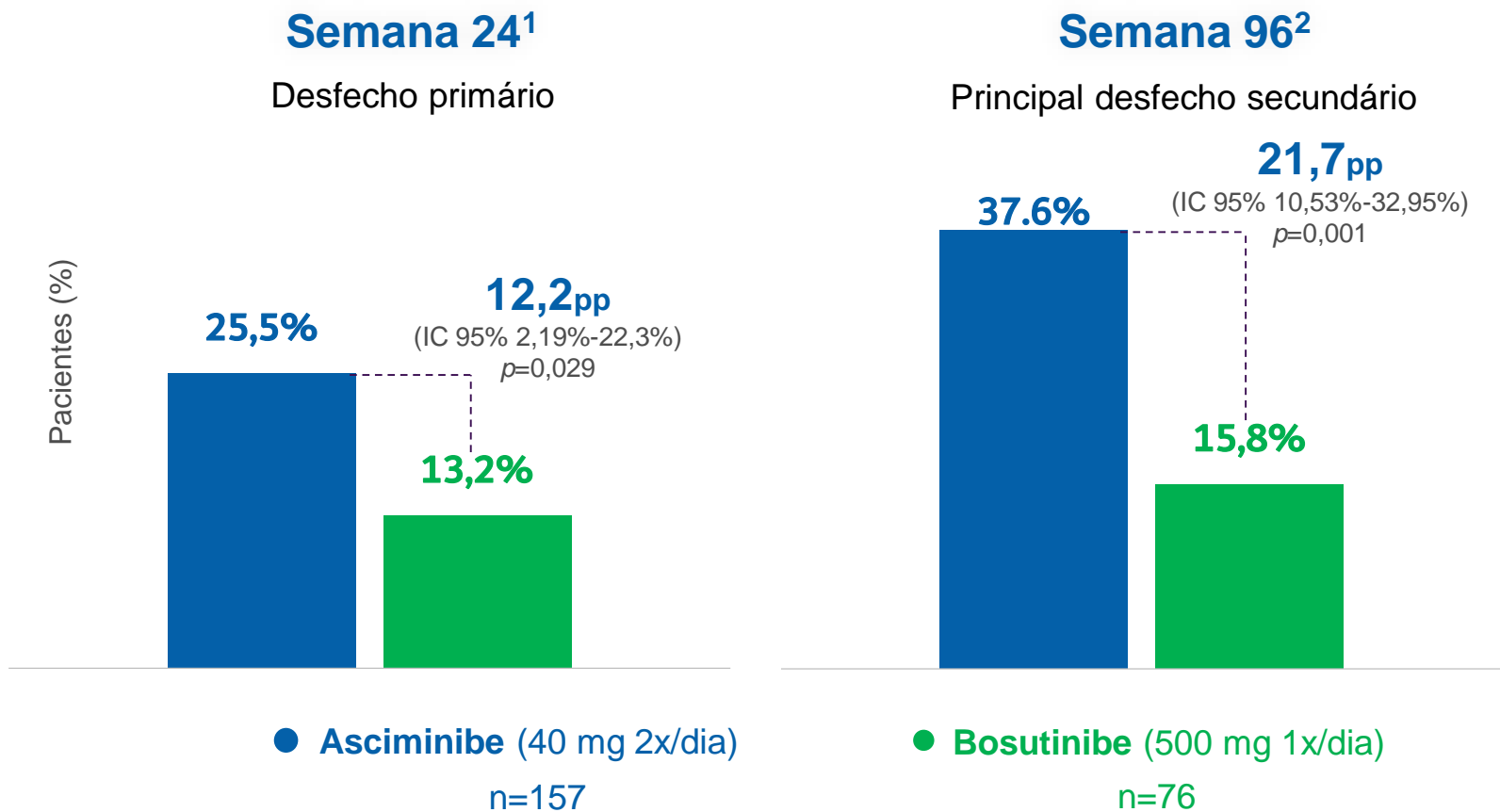
O desfecho primário considerado no estudo ASCEMBL está de acordo com as recomendações internacionais para avaliação da resposta em LMC²

ITQs: Inibidores de tirosina quinase; L: linha; Ph+: cromossomo filadélfia positivo.

1. Réa et al., A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. doi: 10.1182/blood.2020009984. 2. Hochhaus et al., European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2. Epub 2020 Mar 3.

Asciminibe demonstrou uma resposta sustentada em todas as avaliações do estudo ASCEMBL, mesmo após dois anos de análise^{1,2}

A resposta dos pacientes foi mantida mesmo após 96 semanas de acompanhamento²



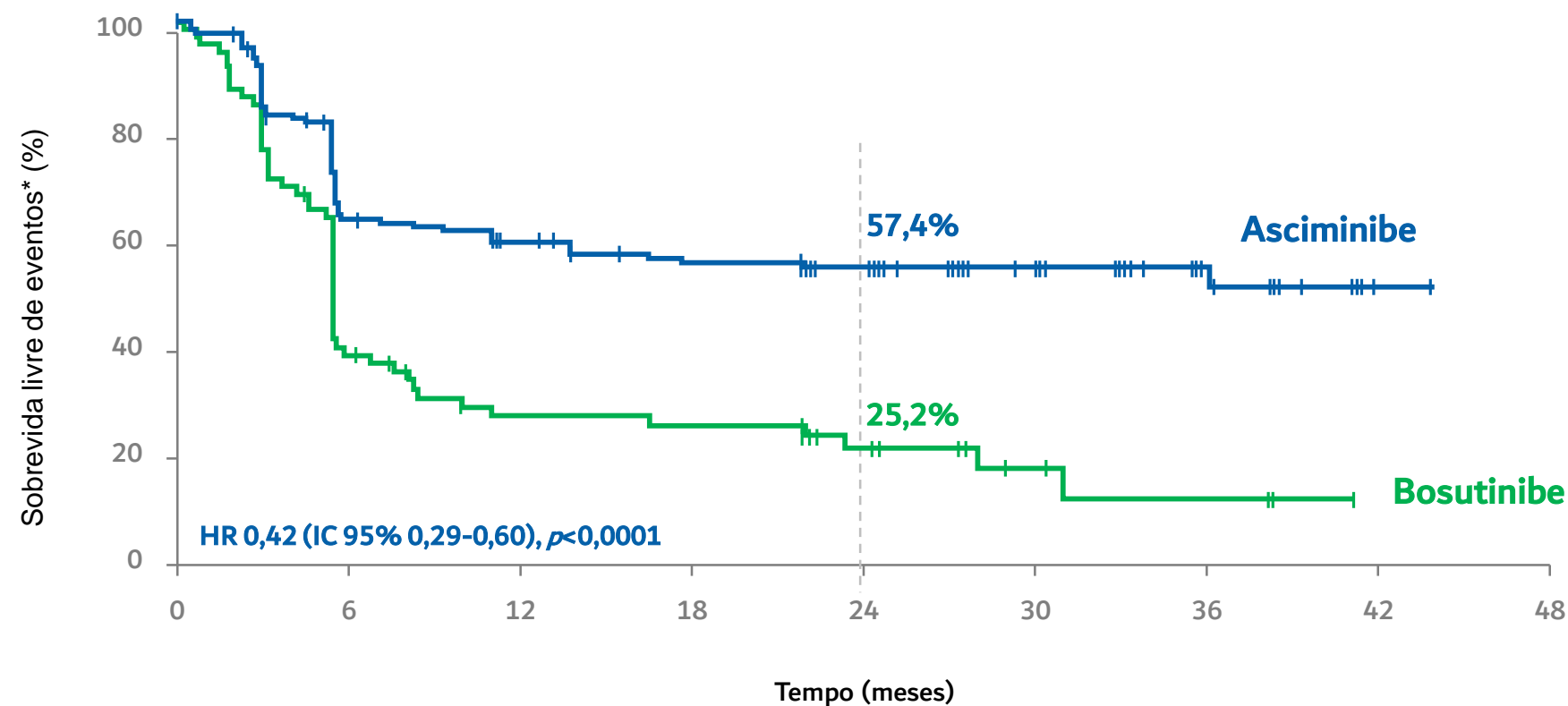
Eficácia sustentada

A taxa de RMM na semana 96 se manteve maior com asciminibe do que com bosutinibe, consistente com os dados da semana 24¹⁻²

IC: intervalo de confiança; RMM: resposta molecular maior; pp: pontos percentuais.
1. Réa et al., A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. doi: 10.1182/blood.202009984.. 2. Hochhaus et al., Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. Leukemia. 2023 Mar;37(3):617-626. doi: 10.1038/s41375-023-01829-9. Epub 2023 Jan 30.

Asciminibe demonstrou uma redução no risco de eventos quando avaliada a Sobrevida Livre de Eventos no estudo ASCSEMBL

Em 24 meses de estudo, cerca de 57% dos pacientes do grupo asciminibe não haviam reportado um evento¹

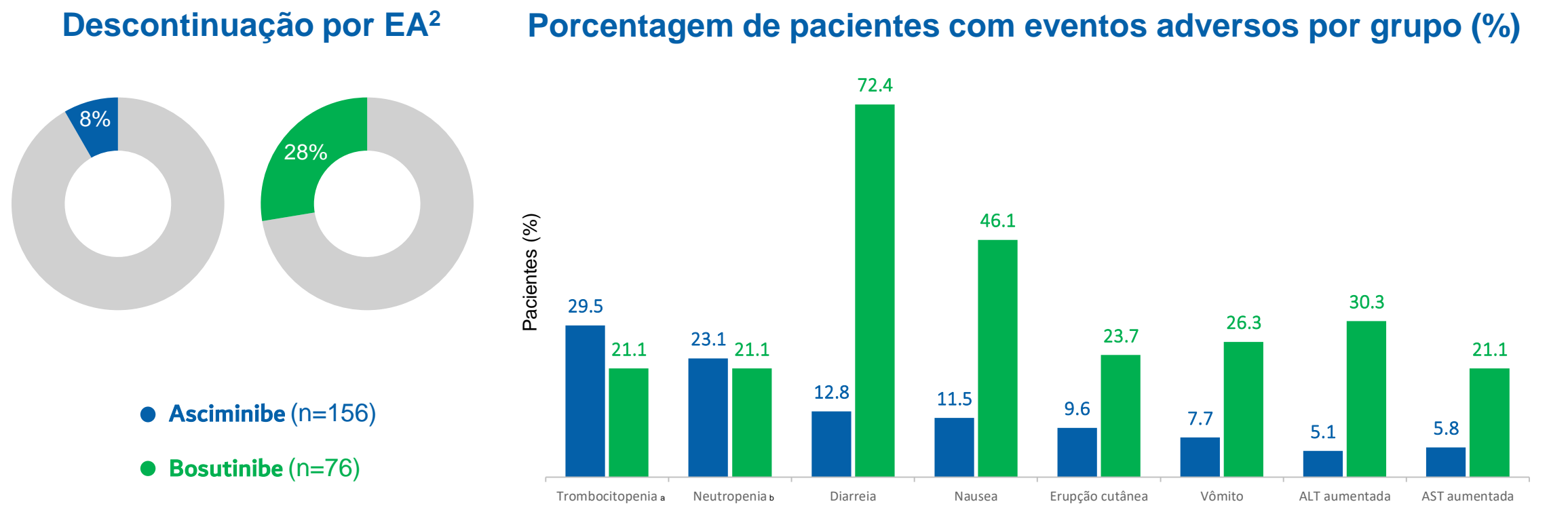


Evento considerando falta de eficácia, progressão da doença ou descontinuação por eventos adversos¹

*O evento para SLE foi definido como falta de eficácia, progressão da doença ou descontinuação devido a EAs. HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; SLE: sobrevida livre de eventos.
1. Hochhaus et al., Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. Leukemia. 2023 Mar;37(3):617-626. doi: 10.1038/s41375-023-01829-9. Epub 2023 Jan 30.

O uso de asciminibe resultou em menor número de eventos adversos (EAs) ao longo do tempo e em uma menor taxa de descontinuação por EA

Mesmo com a maior exposição, a segurança e a tolerabilidade do asciminibe permaneceram consistentes nas semanas 24 e 96¹⁻³

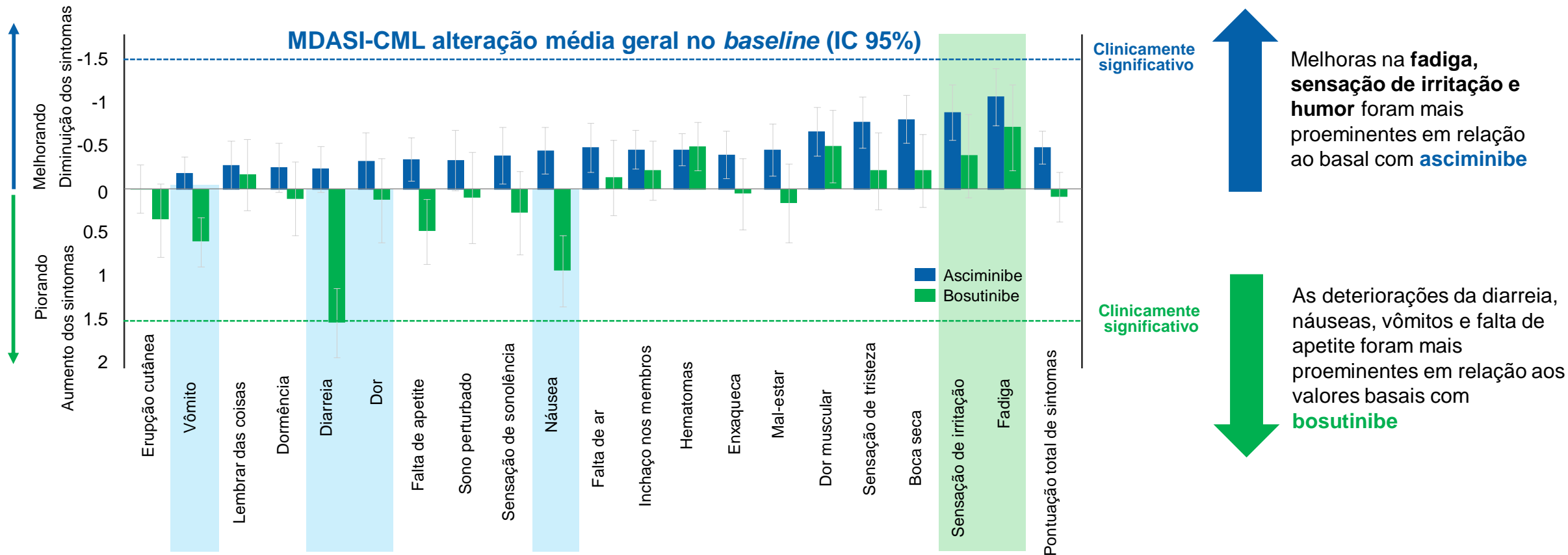


^a≥20% dos pacientes em qualquer braço de tratamento. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; EAs: eventos adversos. ^bInclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas. ^cInclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

1. Réa et al., A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021 Nov 25;138(21):2031-2041. doi: 10.1182/blood.202009984.. 2. Hochhaus et al., Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. *Leukemia*. 2023 Mar;37(3):617-626. doi: 10.1038/s41375-023-01829-9. Epub 2023 Jan 30. 3. Mauro MJ, et al. 4536 Sustained Efficacy and Safety with Asciminib (ASC) after Almost 4 Years of Median Follow-up from Ascembl, a Phase 3 Study of ASC Vs Bosutinib (BOS) in Patients (Pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) after ≥2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): An End of Study Treatment (EOS Tx) Update, Including Results from Switch Population Presented at 65th ASH Annual Meeting & Exposition; December 9-12, 2023;

Houve melhora significativa na QdV com o uso de asciminibe, principalmente relacionada a fadiga, humor e sensação de irritação¹

Não houveram deteriorações na análise de sintomas com asciminibe¹



Após até 24 semanas de terapia, a maioria dos sintomas melhorou em relação ao valor basal em pacientes em uso de asciminibe (melhorias em 21/26 itens no MDASI-CML) e a maioria permaneceu estável ou piorou em relação ao valor basal em pacientes em uso de bosutinibe

Os resultados sugerem uma melhor resposta do uso de asciminibe em relação ao uso sequencial de ITQs de 2G em 12 meses¹

Em 12 meses a MAIC sugere que asciminibe pode apresentar melhores taxas de RCC em comparação indireta a outros tratamentos¹

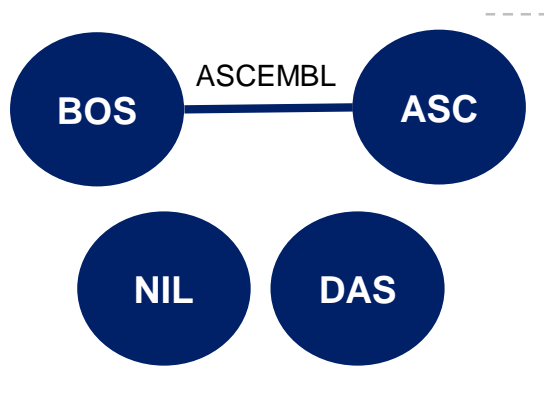
Os estudos de pacientes que falharam a dois ou mais ITQs são limitados¹

Asciminibe: estudo ASCEMBL

- Único ensaio clínico fase 3, randomizado e controlado

Nilotinibe e dasatinibe:

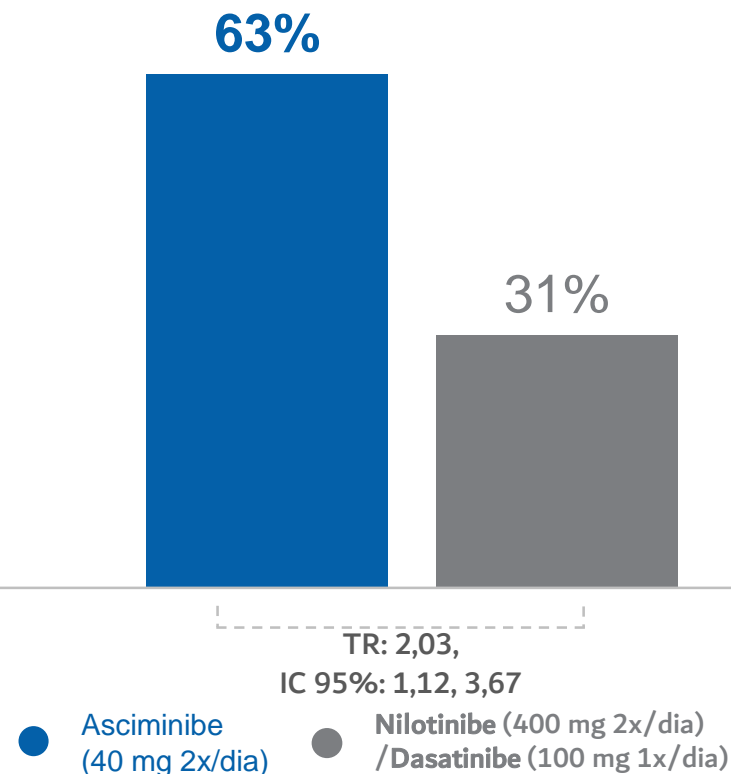
- Inexistência de estudos fase III para a população tratada com 2 ou mais ITQs
- Estudos observacionais para a população



NÃO É POSSÍVEL
FORMAR REDE PARA
COMPARAÇÃO INDIRETA
*devido à fragilidade dos
estudos dos comparadores*

MAIC


Resposta Citogenética Completa (RCC)¹



Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs

Agências internacionais e certeza de evidência

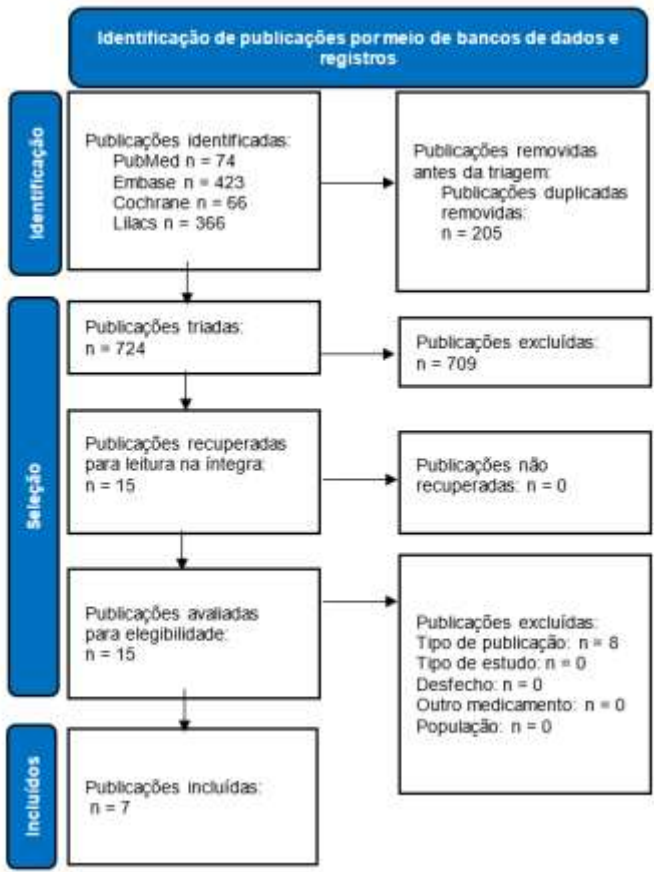
Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para identificar os principais estudos que avaliaram a eficácia e segurança de asciminibe

 **Pergunta de pesquisa:** “O uso de asciminibe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs?”

Acrônimo PICOS

Acrônimo	Definição
P (População)	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs
I (Intervenção)	Asciminibe
C (Comparador)	Sem restrição
O (Desfechos)	Eficácia: Taxa e incidência cumulativa de RMM; Taxa de RCC; Taxa de resposta molecular profunda; Tempo até a descontinuação do tratamento; Sobrevida livre de progressão; Sobrevida global; Qualidade de vida. Segurança: Eventos adversos gerais; Eventos adversos graves; Tempo até a descontinuação do tratamento.
S (Estudos)	Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem meta-análise); Estudos clínicos randomizados; Estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas); Estudos de comparação indireta.

Condução de RSL de acordo com as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde



Estudos incluídos (n = 7)

ECR: quatro publicações referentes ao **estudo clínico randomizado fase III ASCSEMBL**

Observacionais: dois estudos de mundo real com população espanhola

Comparação indireta: asciminibe vs ITQ Segunda geração

ITQs: Inibidores de tirosina quinase; L: linha; Ph+: cromossomo filadélfia positivo; A estratégia de busca considerou termos relacionados com a doença (LMC) e com a intervenção (Asciminibe), com a estratégia mais ampla possível. Nenhum estudo foi identificado pela pesquisa de citações e por outras fontes.

Os desfechos provenientes de ECR foram considerados com alta certeza de evidência de acordo com o GRADE

A ferramenta RoB 2.0 demonstrou que todos os desfechos do estudo ASCEMBL, exceto EA totais, possuem baixo risco de viés

Comp.	Desfechos	Tipo de estudo	Risco de viés	Certeza de evidência
Bosutinibe	RMM,	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO
	RCC	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO
	RM ⁴ ,	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO
	RM ^{4,5}	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO
	Tempo até a falha do tratamento	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO
	Sobrevida livre de progressão	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO
	Sobrevida global	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO
	Qualidade de vida	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO
	Eventos adversos graves	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO
	Descontinuação do tratamento	ECR	Não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTO

Asciminibe demonstrou ter **alta certeza de evidência com benefícios clínicos** quando comparado com bosutinibe (ITQ de 2ª geração) em um **estudo clínico randomizado de fase III** (ASCSEMBL)^{1,2}

Comp.	Desfechos	Estudo	Certeza de evidência
Dasatinibe	RMM e tempo até descontinuação	MAIC	⊕○○○ Muito baixa
Nilotinibe /dasatinibe	RCC	MAIC	⊕○○○ Muito baixa
Nilotinibe	Tempo até descontinuação	MAIC	⊕○○○ Muito baixa

Asciminibe, possui recomendação nas principais agências de ATS internacionais para pacientes com LMC-FC após o uso de 2 ou mais ITQs¹⁻⁷

Agências de ATS internacionais com recomendações positivas para asciminibe

Agência	País	Recomendação	População
NICE ¹		Positiva	LMC-FC após ≥2 ITQs
CADTH ²		Positiva	
PBAC ³		Positiva	
SMC ⁴		Positiva	
G-BA ⁵		Positiva	
AIFA ⁶		Positiva	
HIRA ⁷		Positiva	



Todas as agências reconheceram os benefícios de eficácia e segurança de asciminibe para pacientes com LMC-FC após ≥2 ITQs¹⁻⁷

ITQs: Inibidores de tirosina quinase; 1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Manchester, UK: NICE; 2022. 2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Asciminib (Scemblix). Can J Health Technol. 2022;2(8):1–18. 3. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). 5.02 ASCIMINIB, Tablet 20 mg, Tablet 40 mg, Scemblix®. Canberra, AU: PBAC; 2022. p. 46. 4. Scottish Medicines Consortium (SMC). asciminib 20mg and 40mg film-coated tablets (Scemblix®). Glasgow, GB: SMC; 2022. p. 14. 5. G-BA. Pharmaceutical Directive/Annex XII: Asciminib (chronic myeloid leukaemia, Ph+, after ≥ 2 prior therapies). 2023. Disponível em: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5906/> Acessado em: 31 de julho de 2024. 6. AIFA. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Scemblix», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 359/2023). (23A02859) (GU Serie Generale n.116 del 19-05-2023). Disponível em: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-05-19&atto.codiceRedazionale=23A02859. Acessado em: 31 de julho de 2024. 7. HIRA. Asciminib hydrochloride 21.62, 43.24. Disponível em: <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA030014040000&brdScnBltno=4&brdBltno=46990&pageIndex=1&pageIndex2=1>. Acessado em: 31 de julho de 2024.

Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs

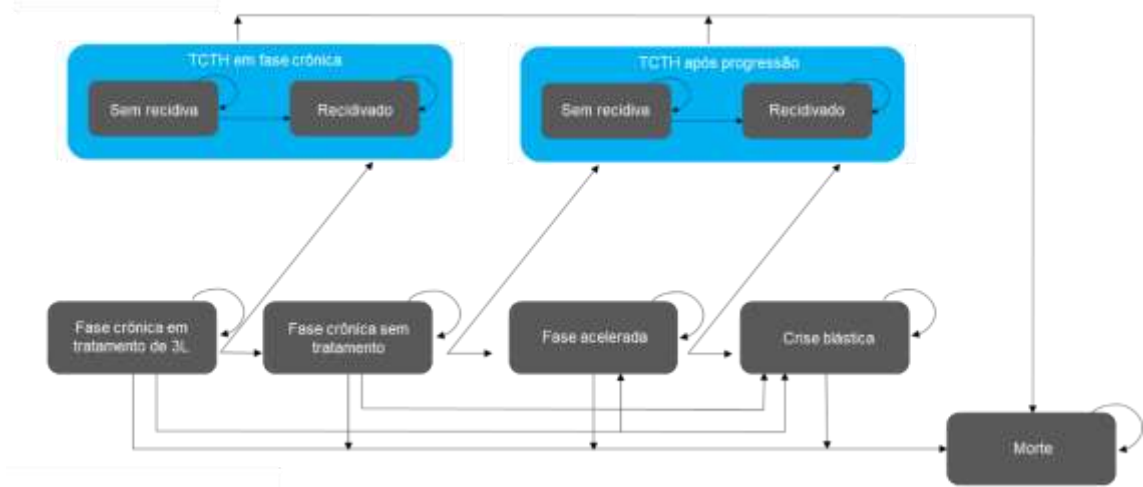
Avaliação Econômica em Saúde e Análise de Impacto Orçamentário

Um modelo de custo-utilidade foi construído de acordo com a história natural da doença e os objetivos do tratamento

No modelo, foi considerado um horizonte temporal por *lifetime* considerando os custos e desfechos por toda a vida do paciente

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Custo-efetividade/custo-utilidade
Alternativa comparada	Base: Nilotinibe e dasatinibe
População em estudo	Pacientes adultos com LMC-FC Ph+ previamente tratados com dois ou mais ITQs
Desfecho(s) de saúde utilizados	AVG e AVAQ
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (30 anos)
Taxa de desconto	5%
Estimativa de recursos spendidos e de custos	Custos médicos diretos de aquisição de medicamentos (PF 18%), eventos adversos, internações e progressão da doença
Pressupostos do modelo	Utilidade de bosutinibe semelhante a outros ITQ de segunda geração; Correlação entre RMM e SG
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

Estrutura do modelo de custo-efetividade



AVG: Anos de vida ganhos; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; RMM: resposta molecular maior; ITQ: inibidor de tirosina quinase; RCC: Resposta celular completa.

A razão de custo-efetividade incremental variou de 354 mil/AVAQ vs dasatinibe referência e 419 mil/AVAQ vs dasatinibe genérico

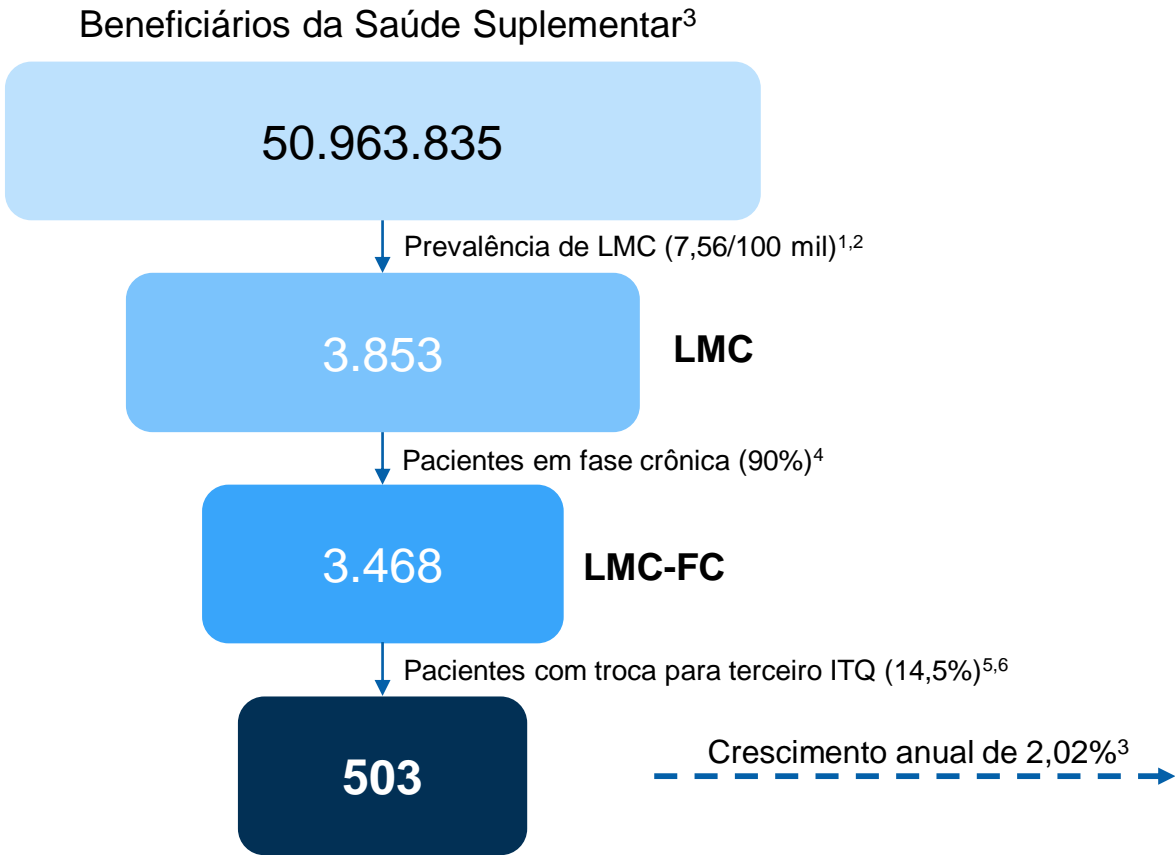
As análises de sensibilidade reforçam a robustez do modelo

Análise incremental	RCUI
Asciminibe vs dasatinibe	R\$ 354.324/AVAQ
Asciminibe vs nilotinibe	R\$ 357.195/AVAQ
Asciminibe vs bosutinibe	R\$ 384.614/AVAQ
Asciminibe vs dasatinibe (genérico)	R\$ 419.640/AVAQ

Determinística: variação entre R\$ 299.319/AVAQ e R\$ 428.648/QALY

Probabilística: > 98% das simulações se encontram no quadrante de custo-efetividade

Foi realizado um cálculo de demanda epidemiológica a partir de dados disponíveis na literatura¹⁻⁶



Cálculo de prevalência^{1,2}

Parâmetro	Valor
População LMC (PCDT)	15.892
População brasileira (IBGE)	210.147.125
Prevalência calculada	7,56/100 mil habitantes

Estimativa anual de pacientes

Parâmetro	2024	2025	2026	2027	2028
População	513	523	534	545	556

Pacientes LMC-FC previamente tratados com 2 ou mais ITQs

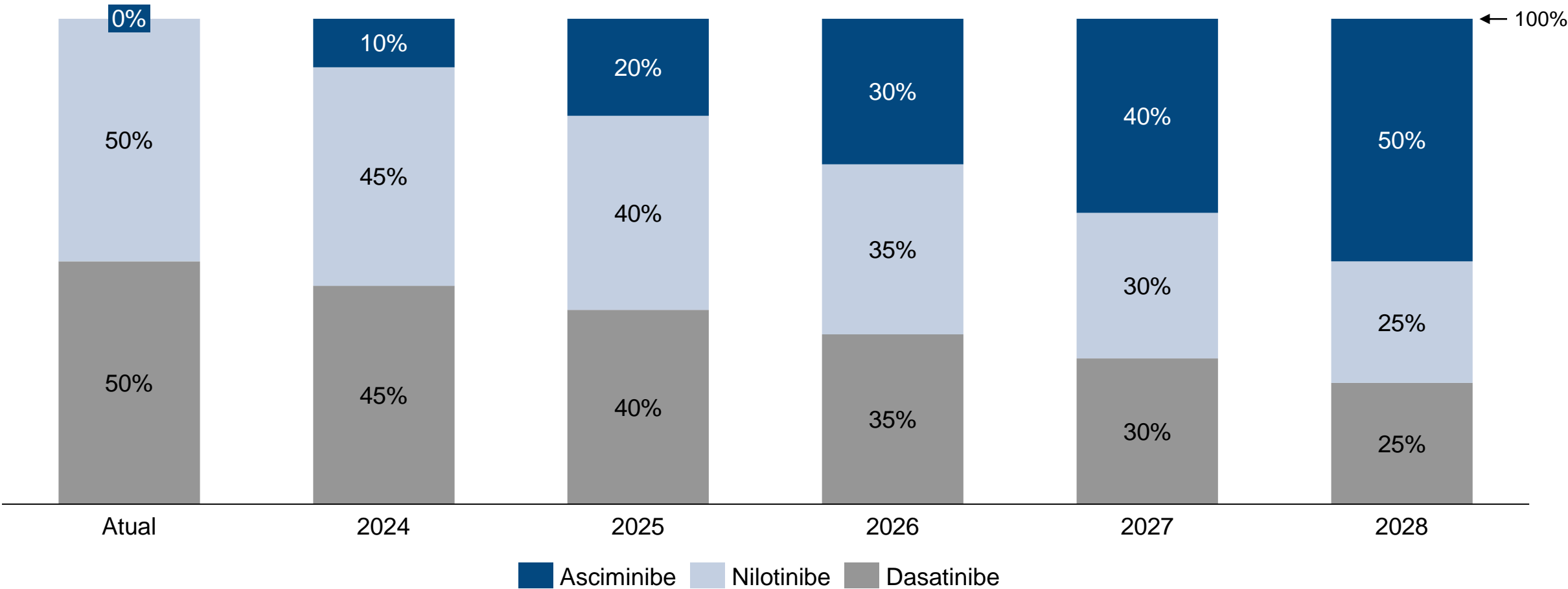
LMC: Leucemia Mielóide Crônica; FC: fase crônica; ITQ: inibidor de tirosina quinase.

1. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. PORTARIA CONJUNTA No 04, DE 01 DE MARÇO DE 2021. 2. IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2018. 3. ANS. Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais. Agência Nacional de Saúde Suplementar. SIB/ANS/MS- 01/2024 [Internet]. 2024 [citado 29 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_br.def 4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol [Internet]. 1o de junho de 2020;95(6):691–709. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.25792> 5. Bosi et al., (2019) What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2019;41(3):222–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137919300288> 6. ANS. Unidade de Análise Técnica no. 93. Cloridrato ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração [Internet]. 2023 [citado 29 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp109/Documentos%20de%20apoio%20-%20UAT%2093.zip>

Considerou-se participação igualitária entre nilotinibe e dasatinibe no cenário atual

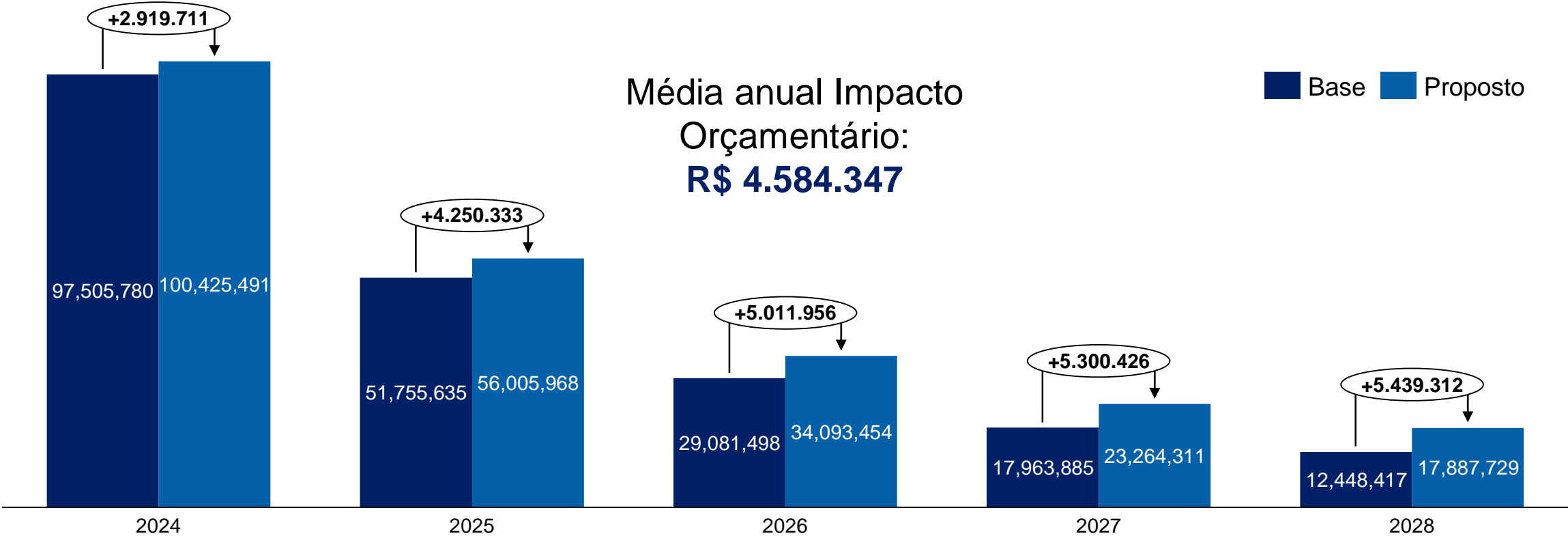
Asciminibe inicia com uma participação de 10% e finaliza em 50%

Participação de mercado (*market share*) entre os anos de 2024 e 2028



Como resultado, a análise de impacto orçamentário variou de R\$ 23 milhões a R\$ 26 milhões acumulado em cinco anos

Análise de Impacto Orçamentário ano a ano



O impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de **R\$ 22.921.737** com a inclusão de asciminibe;
Quando considerada a entrada de dasatinibe genérico, o impacto orçamentário foi de **R\$ 26.454.197**

A inclusão de asciminibe no Rol da ANS baseia-se em evidências clínicas e econômicas robustas

Asciminibe é um tratamento inovador, com evidências de qualidade e com ganhos relevantes para os pacientes



Limitações no tratamento atual

Atualmente, os pacientes com LMC que foram tratados com dois ou mais ITQ não possuem inibidores de 3ª geração disponíveis para o tratamento¹



Ganho de ~2 AVAQ com asciminibe

O uso de asciminibe resultou em um ganho de 1,80 AVAQ vs nilotinibe e 1,92 vs dasatinibe, demonstrando ganhos de sobrevida global e qualidade de vida para os pacientes



Superioridade em estudo fase III

Asciminibe apresentou uma diferença de RMM de 21,7% em 94 semanas de estudo com eficácia sustentada até pelo menos 3 anos de estudo²⁻⁴



Valor do RCUI em linha com análises prévias das ANS

A RCUI está de acordo com as incorporações anteriores em oncologia da ANS (máximo: R\$ 2 milhões/AVAQ; mediana: R\$ 413 mil/AVAQ; mínimo: R\$ 49 mil/AVAQ)⁴



Segurança favorável

A descontinuação por eventos adversos foi de 8% para pacientes no grupo asciminibe comparado com 28% de pacientes no grupo bosutinibe no estudo ASCSEMBL²⁻⁴



IO limitado e previsível

Asciminibe apresentou a segunda menor média anual (excluindo os valores abaixo de zero) de impacto orçamentário quando comparado com outras submissões em oncologia recebidas pela ANS⁴

L: Linha; ITQ: inibidor de tirosina quinase; EAs: eventos adversos; EAOs: eventos arteriais oclusivos.

1. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Anexo II. Resolução Normativa nº. 465, de 24 de fevereiro de 2021 e suas atualizações. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN589.pdf. Acesso em: 18/03/2024. 2. Réa D et al. Blood. 2021;138(21):2031-2041; 3. Hochhaus, A et al. Leukemia 37, 617–626 (2023). 4. Mauro MJ, et al. Presented at 65th ASH Annual Meeting & Exposition; December 9-12, 2023; San Diego, California & virtual. Abstract 4536. 5. Atallah E et al. J Cancer Res Clin Oncol (2023). 6. ANS. Painel de Informações do Rol. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoIMDY2N2NkYTYiODM3Ny00NjVjLk2N2U1M2ZjM2MwMzE4ODMwIiwidCI6IjYmE0ODBJLTTRmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiJ9>

Obrigado!

Material de Acesso com informações técnicas e científicas referenciadas e/ou premissas declaradas, destinado a profissionais de saúde, auditores e gestores de saúde.

Direitos Reservados - Novartis Biociências S/A.

Proibida a reprodução total ou parcial não autorizada.

Material produzido em Agosto/2024.

Código de aprovação: BR-31556.



Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 – São Paulo – 04636-000

www.novartis.com.br

www.portal.novartis.com.br

SIC – Serviço de Informações ao Cliente

0800 888 3003

Sic.novartis@novartis.com



Unimed 
Brasil

UAT: 134

Tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide crônica cromossomo ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase.

COSAÚDE

Agosto - 2024



Os autores declaram ser colaboradores e consultores da Unimed do Brasil



Leucemia Mielóide Crônica (LMC)

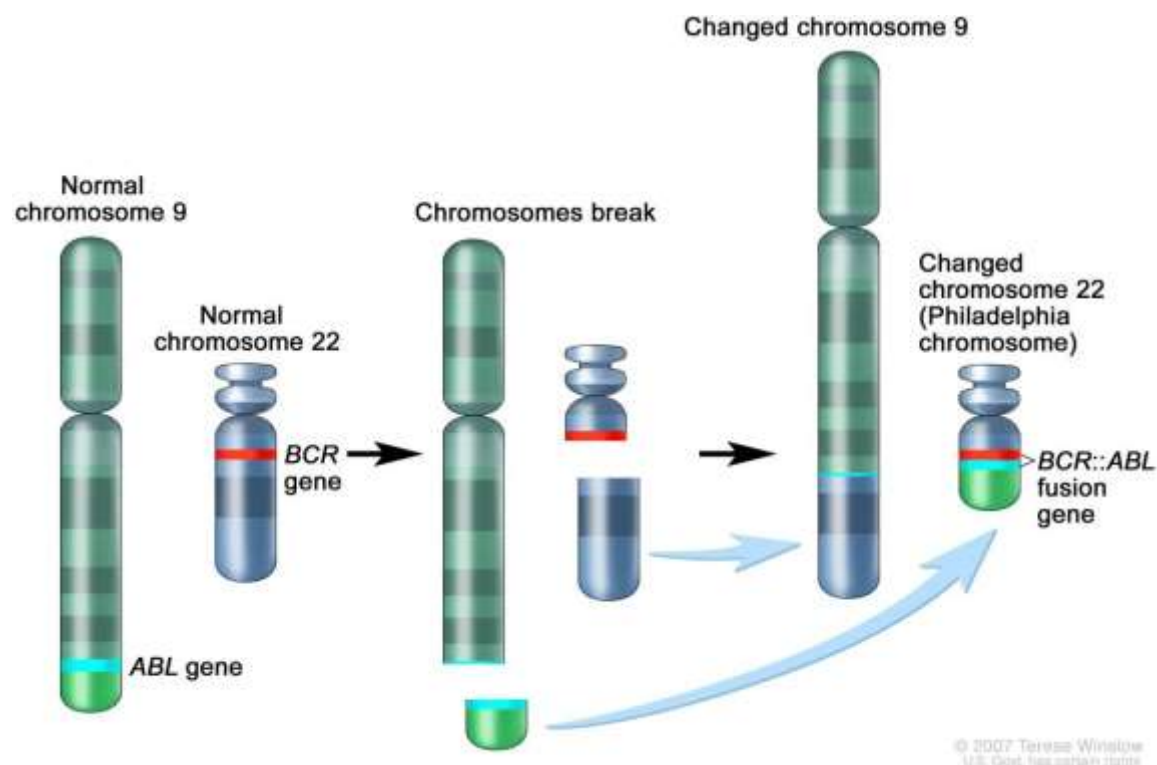


ilustração: NCI dictionary of cancer terms

Translocação dos cromossomos 9 e 22, que gera o gene BCR:ABL (cromossomo filadélfia)

Acomete pacientes de todas as idades

- **Mediana: 67 anos**

Fases da LMC

OBJETIVO DO TRATAMENTO COM
INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE (ITQ)

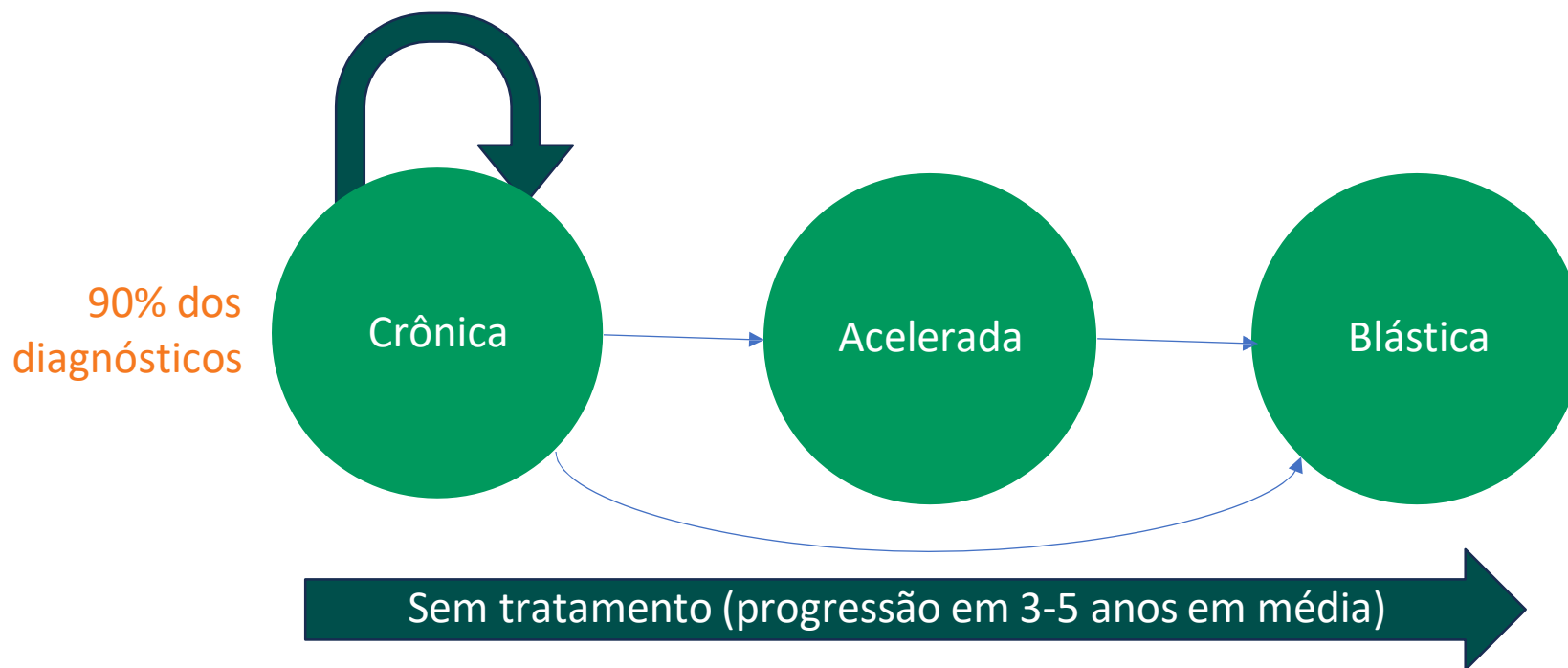


Ilustração: elaboração própria

SINTOMAS:


- Fadiga/Cansaço
- Sudorese
- Perda de peso
- Dores ósseas
- Esplenomegalia
- Dor abdominal
- Perda de apetite

ITQs no tratamento da LMC na saúde suplementar

1ª Geração	{ Imatinibe	
2ª Geração	{ Nilotinibe Dasatinibe Bosutinibe	2024 (UAT 123): ANS desfavorável à incorporação
3ª Geração	{ Ponatinibe <u>Asciminibe</u>	2023 (UAT 93): Não incorporado (eventos adversos cardiovasculares) Proposta de incorporação atual



Pergunta clínica

Pacientes	Pacientes adultos com LMC na fase crônica com cromossomo <i>philadelphia</i> positivo BCR – ABL, tendo realizado 2 linhas ou mais de tratamento prévio com ITQ
Intervenção	Asciminibe
Controle	Imatinibe, Nilotinibe, Dasatinibe, Bosutinibe e Ponatinibe
Desfechos	<p>Eficácia</p> <p>CRÍTICOS:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida livre de progressão• Sobrevida global <p>IMPORTANTES:</p> <ul style="list-style-type: none">• Incidência cumulativa de resposta molecular maior (RMM)• Incidência cumulativa de resposta citogenética completa (RCC)• Tempo até a descontinuação do tratamento• Qualidade de vida <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos graves• Eventos adversos gerais• Taxa de descontinuação por eventos adversos <p>Unimed  Brasil</p>



Revisão Sistemática

- **Bases eletrônicas consultadas (Julho 2024):**

- Medline/PubMed
- Embase
- The Cochrane Library
- ICTRP

- **Descritores e sinônimos: Chronic Myeloid Leuchemia AND Asciminibe**

- **Não se fez restrição quanto ao idioma ou data da publicação**

- **Ensaio clínico prospectivo controlado randomizado ou não**

- **Dois pesquisadores selecionaram títulos e resumos de forma independente para elegibilidade**

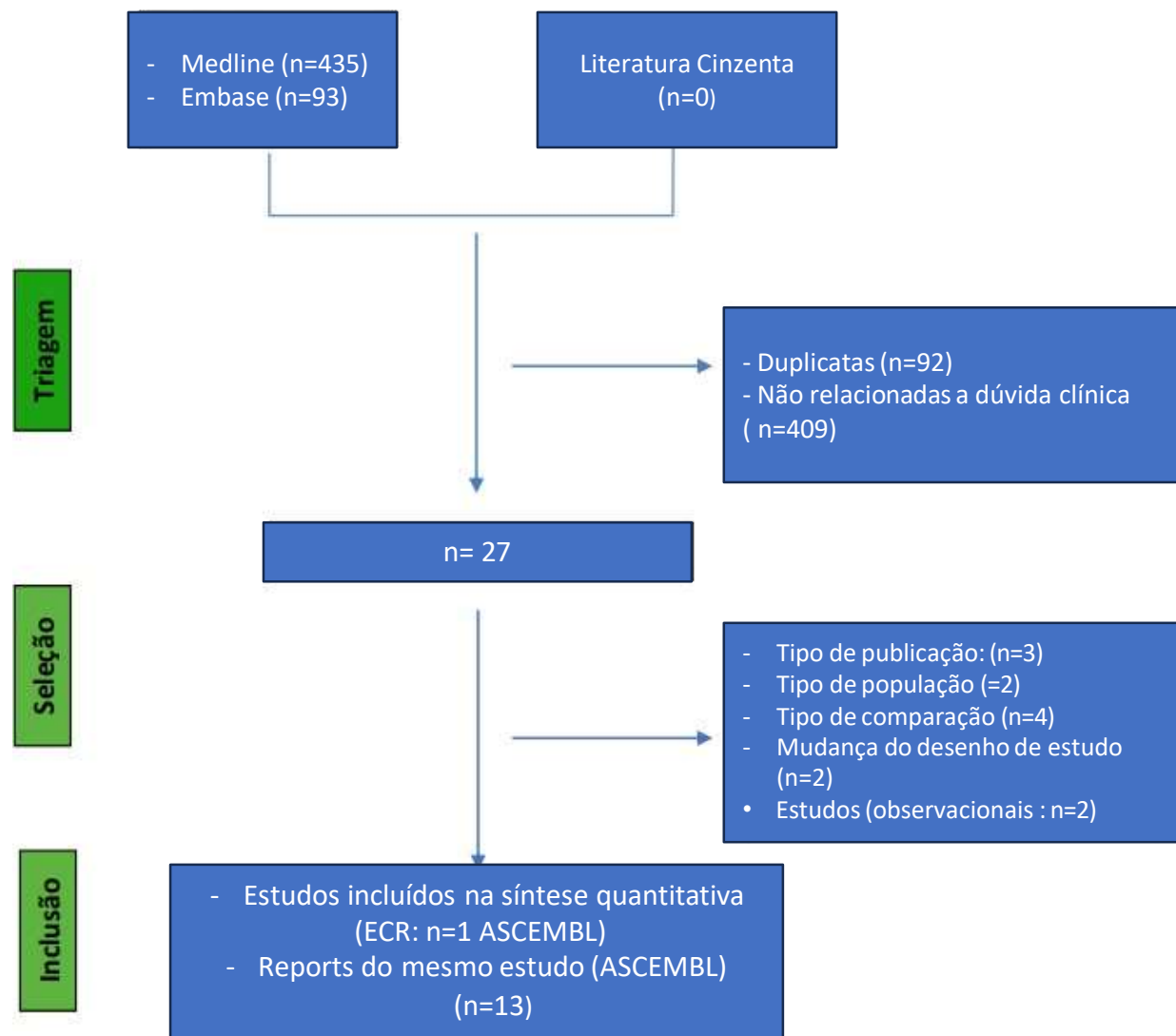
- **Risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado usando a ferramenta de risco de viés Cochrane – ROB 2**

Proponente

- **Finalização da busca:** Jan 2024
- **Tipos de estudo:** Foram selecionadas revisões sistemáticas da literatura, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de comparação indireta .



Resultados: Processo de seleção dos estudos



Proponente:

- 4 publicações referentes a um mesmo ensaio clínico randomizado de fase 3, (ASCSEMBL)
- 1 comparação indireta (MAIC)
- 2 estudos observacionais

Resultados: Estudos incluídos (ASCEMBL)

- Comparador Bosutinibe não disponível na saúde suplementar

Estudo randomizado: Asciminibe vs. bosutinibe

Em pacientes com LMC previamente tratados com 2 ou mais TQI

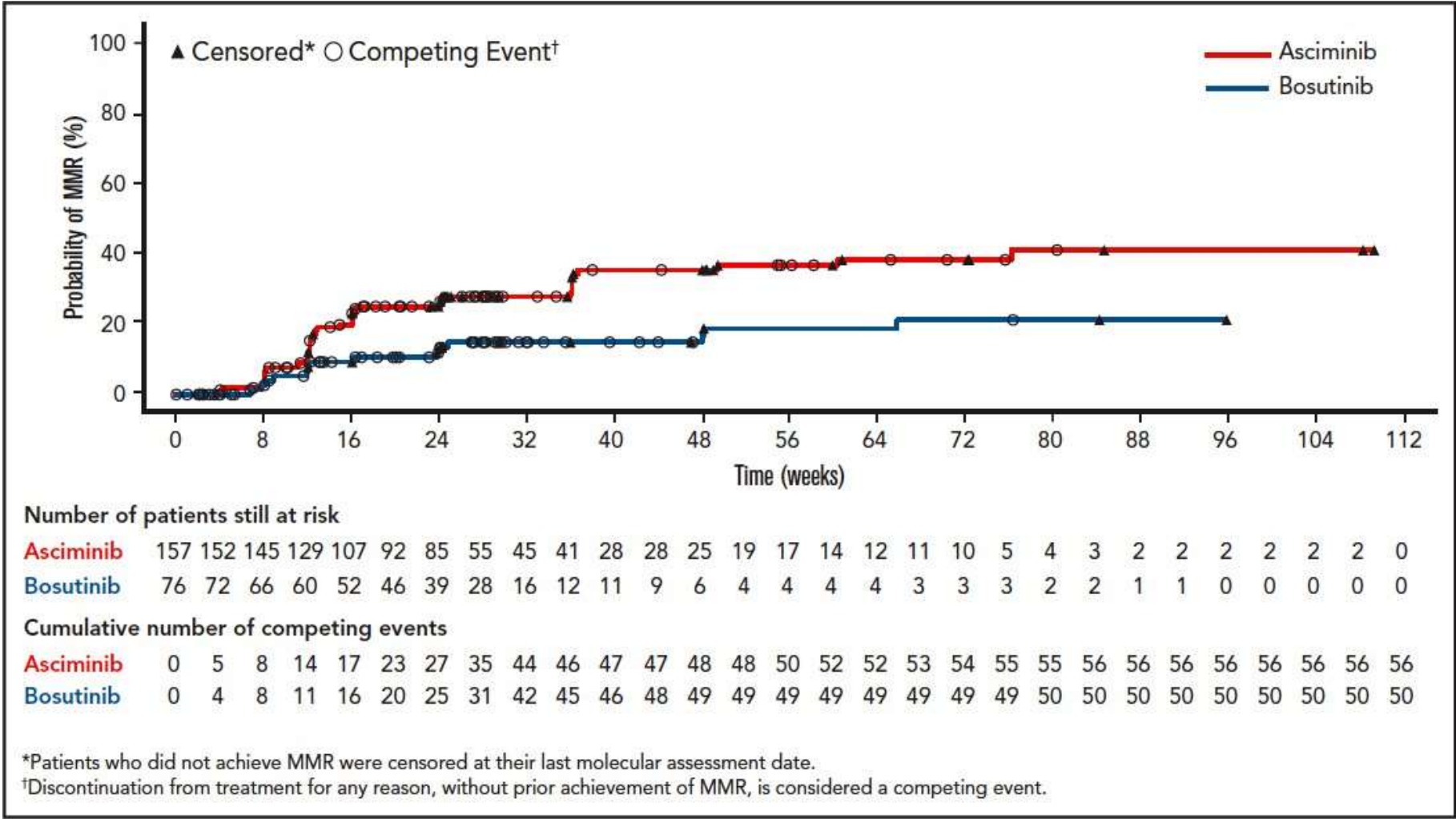
Desfecho primário: RMM (BCR-ABL $<0.1\%$) na semana 24 sem falha do tratamento (descontinuação do tratamento por qualquer causa)

RMM: 25,5% com Asciminibe e 13.2% com bosutinibe

- Diferença de 12.2% (2,29 a 22,30, $p < ,029$)



Resultados: Estudos incluídos (ASCSEMBL)



Descontinuação dos
pacientes no estudo:

asciminib e bosutinib
59 (37.6%) e 54 (71.1%)

Figure 3. Cumulative incidence of MMR. The cumulative incidence curve shows the probability of achieving MMR over time in each treatment arm calculated using a competing risk analysis.

A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Rea et al. 2021Blood.

Resultados: Estudos incluídos (ASCEMBL)

SEMANA 96:

RMM: 37,6% com Asciminibe e 15,8% com bosutinibe

- **Diferença de 21,7% (10,5 a 32,9, $p < ,001$)**

Pontos críticos:

- **RRM é um desfecho intermediário**
- **População avaliada no estudo: 12.9% tinham alguma mutação BCR-ABL1**

Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL Hochhaus 2023. Leukemia (2023) 37:617 – 626.



Eventos Adversos (ASCEMBL)

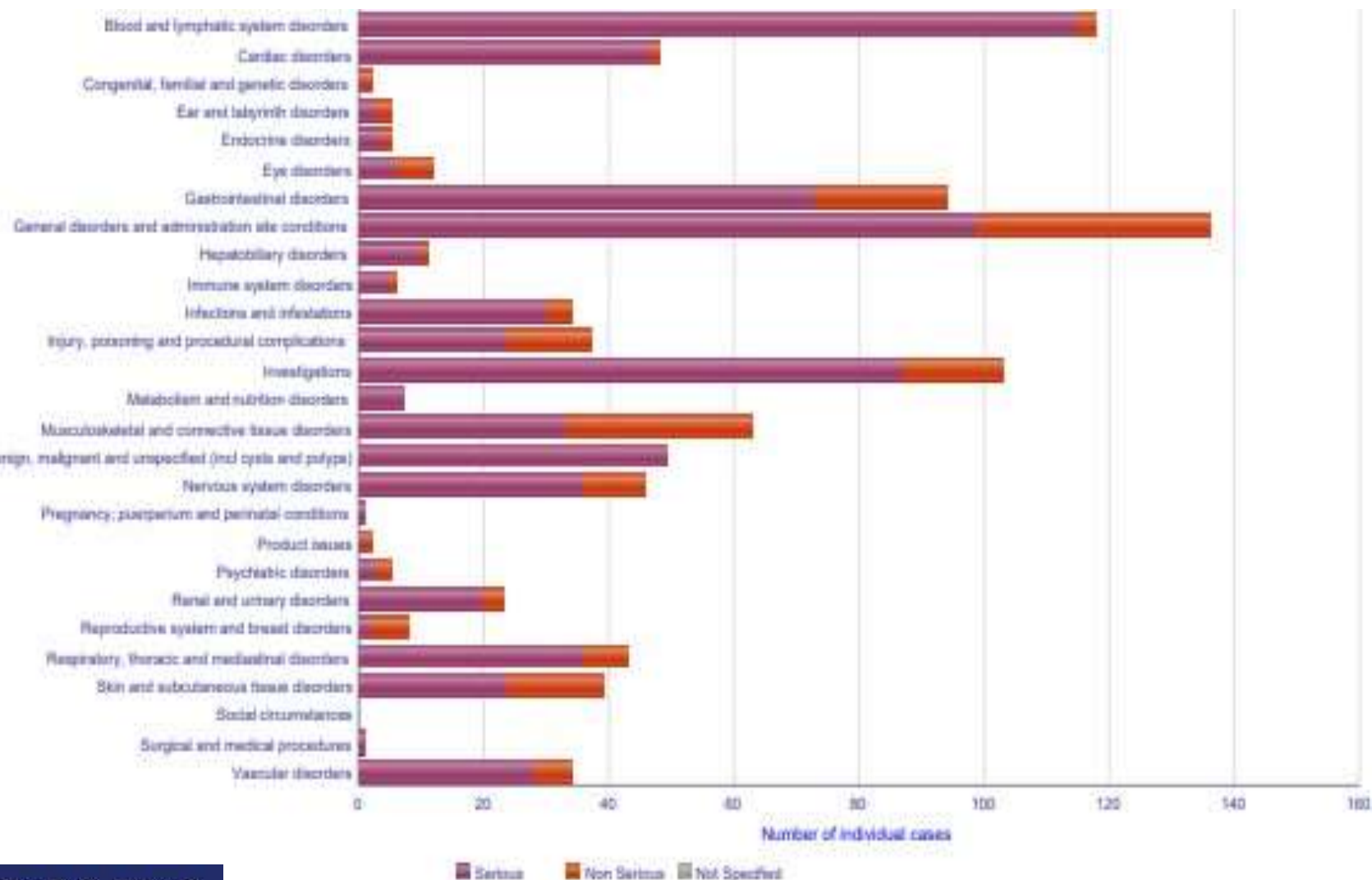
Event, n (%) ^{a,†}	Asciminib 40 mg twice daily (n = 156)		Bosutinib 500 mg once daily (n = 76)	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
No. of patients with ≥ 1 adverse event	140 (89.7)	79 (50.6)	73 (96.1)	46 (60.5)
Thrombocytopenia [‡]	45 (28.8)	34 (21.8)	14 (18.4)	7 (9.2)
Neutropenia [§]	34 (21.8)	28 (17.9)	16 (21.1)	11 (14.5)
Headache	25 (16.0)	3 (1.9)	10 (13.2)	0
Diarrhea	18 (11.5)	0	54 (71.1)	8 (10.5)
Hypertension	18 (11.5)	9 (5.8)	3 (3.9)	3 (3.9)
Nausea	18 (11.5)	1 (0.6)	35 (46.1)	0
Fatigue	16 (10.3)	0	7 (9.2)	1 (1.3)
Anemia	15 (9.6)	2 (1.3)	6 (7.9)	3 (3.9)
Nasopharyngitis	15 (9.6)	0	2 (2.6)	0
Arthralgia	14 (9.0)	0	1 (1.3)	0
Rash	11 (7.1)	0	18 (23.7)	3 (3.9)
Upper respiratory tract infection	11 (7.1)	1 (0.6)	4 (5.3)	0
Vomiting	11 (7.1)	2 (1.3)	20 (26.3)	0
Back pain	10 (6.4)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.3)



Eventos Adversos (ASCEMBL)

Cough	10 (6.4)	0	4 (5.3)	0
Dizziness	10 (6.4)	0	2 (2.6)	0
Pain in extremity	10 (6.4)	1 (0.6)	5 (6.6)	0
Increased amylase	9 (5.8)	1 (0.6)	4 (5.3)	0
Asthenia	9 (5.8)	0	1 (1.3)	0
Peripheral edema	9 (5.8)	0	2 (2.6)	0
Constipation	8 (5.1)	0	4 (5.3)	0
Dyspepsia	8 (5.1)	0	3 (3.9)	0
Insomnia	8 (5.1)	0	1 (1.3)	0
Increased lipase	8 (5.1)	6 (3.8)	5 (6.6)	3 (3.9)
Pruritus	8 (5.1)	0	5 (6.6)	1 (1.3)
Abdominal pain	7 (4.5)	0	11 (14.5)	1 (1.3)
Upper abdominal pain	7 (4.5)	0	5 (6.6)	1 (1.3)
Increased ALT	6 (3.8)	1 (0.6)	21 (27.6)	11 (14.5)
Increased AST	6 (3.8)	1 (0.6)	16 (21.1)	5 (6.6)





Iclusig (ponatinib)

Panniculitis

FDA is evaluating the need for regulatory
action.

Scemblix (asciminib)

Risco de viés e certeza da evidência

Proponente

O ASCEMBL apresentou baixo risco de viés para a maioria dos desfechos e a certeza da evidência foi avaliada como alta para os desfechos avaliados pelo ensaio clínico randomizado, com base na ferramenta GRADE.

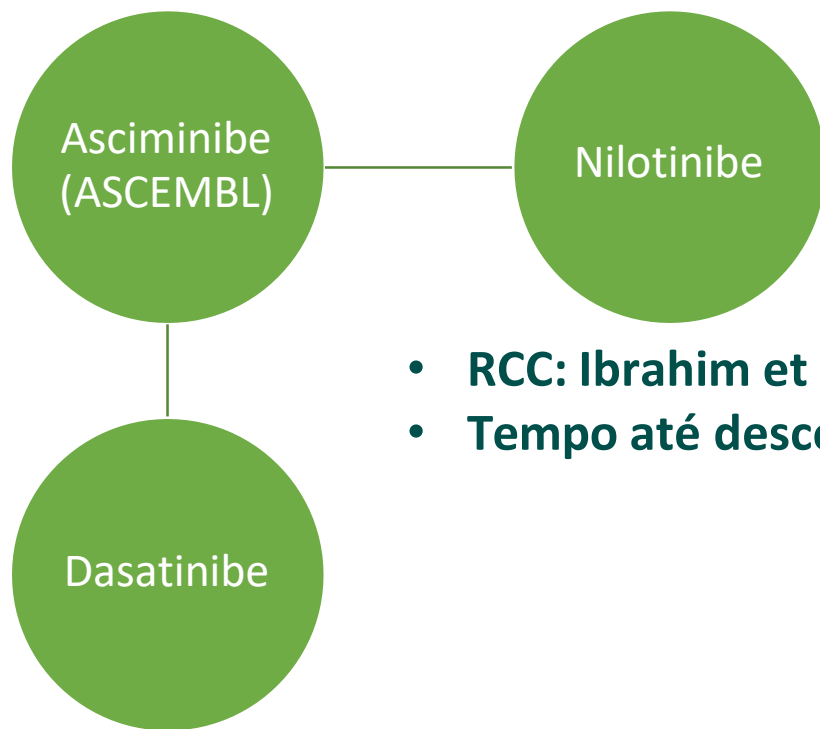
Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
ASCEMBL (Rea 2021)	Asciminibe	Bosutinibe	Resposta Molecular Maior	+	!	+	+	+	!	+
ASCEMBL (Rea 2023)	Asciminibe	Bosutinibe	Qualidade de vida (EQ5D)	+	!	+	-	+	-	!
ASCEBL (Hochhaus 2023)	Asciminibe	Bosutinibe	Sobrevida livre de Progressão	+	!	+	+	+	!	+
ASCEMBL (Hochhaus 2023)	Asciminibe	Bosutinibe	Sobrevida Global	+	!	+	+	+	!	!
ASCEMBL (Rea 2021)	Asciminibe	Bosutinibe	Resposta Citogenética Completa	+	!	+	+	+	!	!

Certeza da evidência

Asciminibe comparado a outros inibidores de tiorina quinase para LMC					
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos	
				Risco com outros inibidores de tiorina quinase	Diferença de risco com asciminibe
Resposta Molecular Maior (RMM) Seguimento: 24 weeks	233 (1 RCT)	⊕⊕○○ Baixa ^{a, b}	OR 2.35 (1.08 to 5.12)	132 por 1,000	131 mais por 1,000 (9 mais a 305 mais)
Resposta Citogenética Completa (RCC) Seguimento: 24 weeks	233 (1 RCT)	⊕⊕○○ Baixa ^{a, b}	OR 3.07 (1.53 to 6.16)	289 por 1,000	266 mais por 1,000 (95 mais a 426 mais)
Sobrevida Global Seguimento: 96 weeks	233 (1 RCT)	⊕⊕○○ Baixa ^{a, b}	Não estimável	Low	
				0 por 1,000	0 menos por 1,000 (0 menos to 0 menos)
Sobrevida Livre de Progressão Seguimento: 42 weeks	233 (1 RCT)	⊕⊕○○ Baixa ^{a, b}	HR 0.44 (0.31 a 0.61)	829 por 1,000	289 menos por 1,000 (407 menos to 170 menos)
Qualidade de vida (EQ5D) Seguimento: 24 weeks	233 (1 RCT)	⊕○○○ Muito Baixa ^{a, b, c}	-		mean 3.9 pontos a mais (0.5 menor a 8.2 maior)

Resultados: estudos excluídos

Comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC)



- RCC: Ibrahim et al.
- Tempo até descontinuação: Giles et al.

- RCC: Ibrahim et al.
- RMM e tempo até descontinuação: Tan et al. e Rossi et al.

Comparadores foram estudados em

populações diferentes

Ajuste de variáveis potencialmente modificadoras de efeito e fatores prognósticos é recomendado para MAIC não ancorada

(NICE DSU Technical Support Document 18 - 2016)

Fonte: elaboração própria

Resultados: estudos excluídos

Comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC)

Asciminibe vs Dasatinibe

Desfecho	RR [95% IC]	Variáveis ajustadas	Variáveis não ajustadas	Estudo
RMM	6 meses 1.29 [0.57, 2.93]	<ul style="list-style-type: none"> Idade Proporção sexo masculino Proporção de pacientes sem mutação Reistência ou intolerância a Nilotinibe Proporção com uso prévio de >2 ITQ 	Sem discrepâncias nas variáveis de interesse	Tan et al. (2019) retrospectivo
Tempo até descontinuação		<ul style="list-style-type: none"> Reistência ou intolerância a Nilotinibe Proporção com uso prévio de >2 ITQ 	<ul style="list-style-type: none"> Sem mutações: 79% (ASCEMBL) vs. 50% Idade: 46 (ASCEMBL) vs. 64 	Rossi et al. (2013)

Fonte: elaboração própria

Resultados: estudos excluídos

Comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC)

Asciminibe vs Nilotinibe/Dasatinibe

Desfecho	RR [95% IC]	RR [95% IC]	Variáveis ajustadas	Variáveis não ajustadas
RCC	6 meses 3.57 [1.42, 8.98]	12 meses 2.03 [1.12, 3.67]	<ul style="list-style-type: none"> Reistência prévia a nilotinibe/dasatinibe Tratamento prévio com > 2 ITQ 	<ul style="list-style-type: none"> Idade: 51 (ASCEMBL) vs. 64 Sem mutações: 92% (ASCEMBL) vs. 54% % RCM no baseline: 29% (ASCEMBL) vs. ?

Fonte: elaboração própria

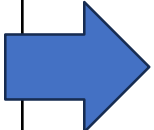
Estudo usado na comparação observacional prospectivo: Ibrahim et al. (2010)

Agências internacionais

Agência	Ano	Parecer
NICE	08/22	Recomenda o uso de asciminib em adultos com LMC com resistência ou intolerância ao uso de 2 TKI's prévios e sem mutação T3151 desde que fornecido baseado em acordo comercial com a indústria.
CADTH	08/22	<p>Recomenda o reembolso do asciminibe para pacientes com LMC Ph+ desde que seguidas as condições a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falha ou intolerância ao tratamento com 2 TKI's. • Paciente deve estar na fase crônica da doença. • Ausência de mutação em T315I ou V299L • Prescrição do tratamento por especialista e na posologia de 40mg 2 vezes ou 80mg 1 vez ao dia. • Redução de no mínimo 26% no valor do medicamento. • Revista a viabilidade do preço do medicamento devido diferenças no impacto orçamentário calculado pelo CADTH e pela indústria. <p>Deve ocorrer reanálise de renovação do reembolso considerando que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resposta molecular, citogenética e hematológica após 3-6 meses do início do tratamento. • Resposta molecular avaliada por PCR e hemograma a cada 3 meses. • Perfil de toxicidade aceitável pelo médico e pelo paciente.
Scottish Medicines Consortium	10/22	Recomenda o uso em adultos com LMC com resistência ou intolerância ao uso de 2 TKI's prévios e sem mutação T3151, desde que no contexto do NHSS Scotland Patient Access Scheme (PAS) que tornará o tratamento custo – efetivo e que a decisão do uso tenha sido baseada em preço equivalente ou inferior a tabela.
Haute Autorité de Santé	12/2022	Parecer favorável ao reembolso do asciminibe de adultos com LMC Ph+ previamente tratados com pelo menos 2 TKIs. Pacientes com mutação T315 I não estão inclusos no escopo atual.



Monitoramento do horizonte tecnológico

Medicamento	Mecanismo de ação	País comercializado	Consta em guideline internacional?	Registro ou ECR referência
Olverembatinib	Inibidor da TKI (incluindo quinases com mutação T315I)	China	NCCN para LMC (porém medicamento não comercializado nos EUA)	Estudo POLARIS – Fase II – Em andamento
Vodobatinib	Inibidor da TKI	NA	NA	NCT02629692 - Em andamento – Fase II
Radotinib	Inibidor da TKI – atividade limitada na mutação T315I	China e Coréia do Sul	Não	NCT01511289Fase II - Completo
 Omacetaxine	Liga-se a subunidade 60S do ribossomo e impede a síntese de proteínas	Estados Unidos, União Européia, Canadá, Suíça	NCCN e ESMO para LMC	Estudo COGIV - 1
Flumatinib	Inibidor da TK	China	Não	NCT02204644 - Completo
Navtemadlin	Inibidor de MDM2. Restaura atividade de P53	NA	NA	NCT04835584 - Recrutando

THERAPY	CONTRAINDICATED MUTATIONS ²
Asciminib	A337T, P465S, or F359V/I/C
Bosutinib	T315I, V299L, G250E, or F317L ^{aa}
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C, or V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I
Ponatinib, Omacetaxine, ^{bb} or allogeneic HCT	None ^{cc}



Avaliação Crítica

Aspectos Econômicos



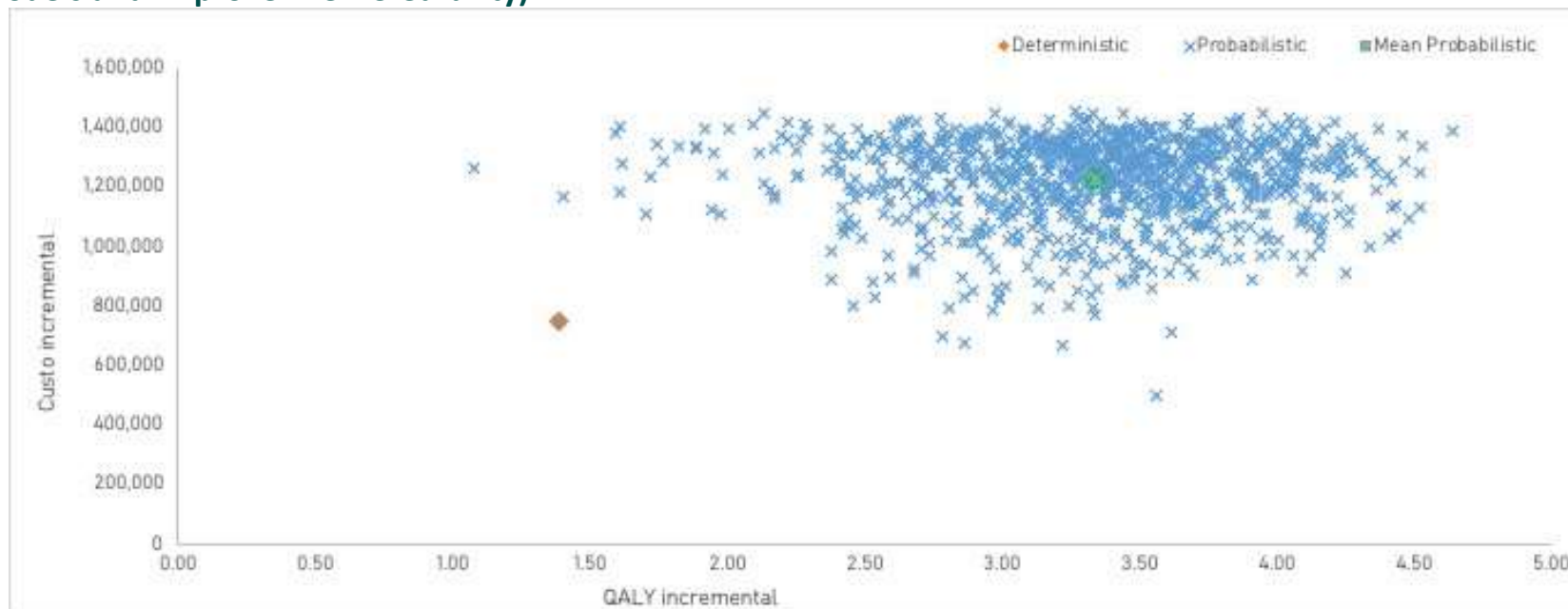
Estudo de custo-efetividade

Característica	Demandante	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Intervenção e comparadores	Intervenção: Ascimibine	Adequado
	Comparador: Nilotinibe e Dasatinibe (Análise de cenário: Bosutinibe)	
População	Pacientes adultos com LMC Philadelphia-positivo (Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Adequado
Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade e anos de vida ganhos	Adequado
Horizonte temporal	Por toda a vida (30 anos)	Parcialmente adequado
Taxa de desconto	5% dos custos e desfechos em saúde	Adequado
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado
Medidas de desfechos baseadas em preferências	Foram aplicados valores de utilidade obtidos do NICE	Inadequado
Custos	Custos médicos diretos (medicamentos, monitoramento, progressão da doença, manejo de eventos adversos, TCTH e fim de vida).	Adequado
Tipo de modelo	Análise de sobrevida particionada	Adequado
Análises de sensibilidade	Realizada análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística.	Adequado

Modelo de sobrevida particionada

Comparação versus Bosutinibe

- Bosutinibe não foi incorporado ao Rol da ANS (Nota técnica 26/2024)
- O modelo de Excel apresentado para a comparação Asciminibe vs. Bosutinibe não passou na validação técnica
- Validação técnica estruturada utilizando o checklist TECH-VER (A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility)



Modelo de sobrevida particionada

Comparação versus Nilotinibe

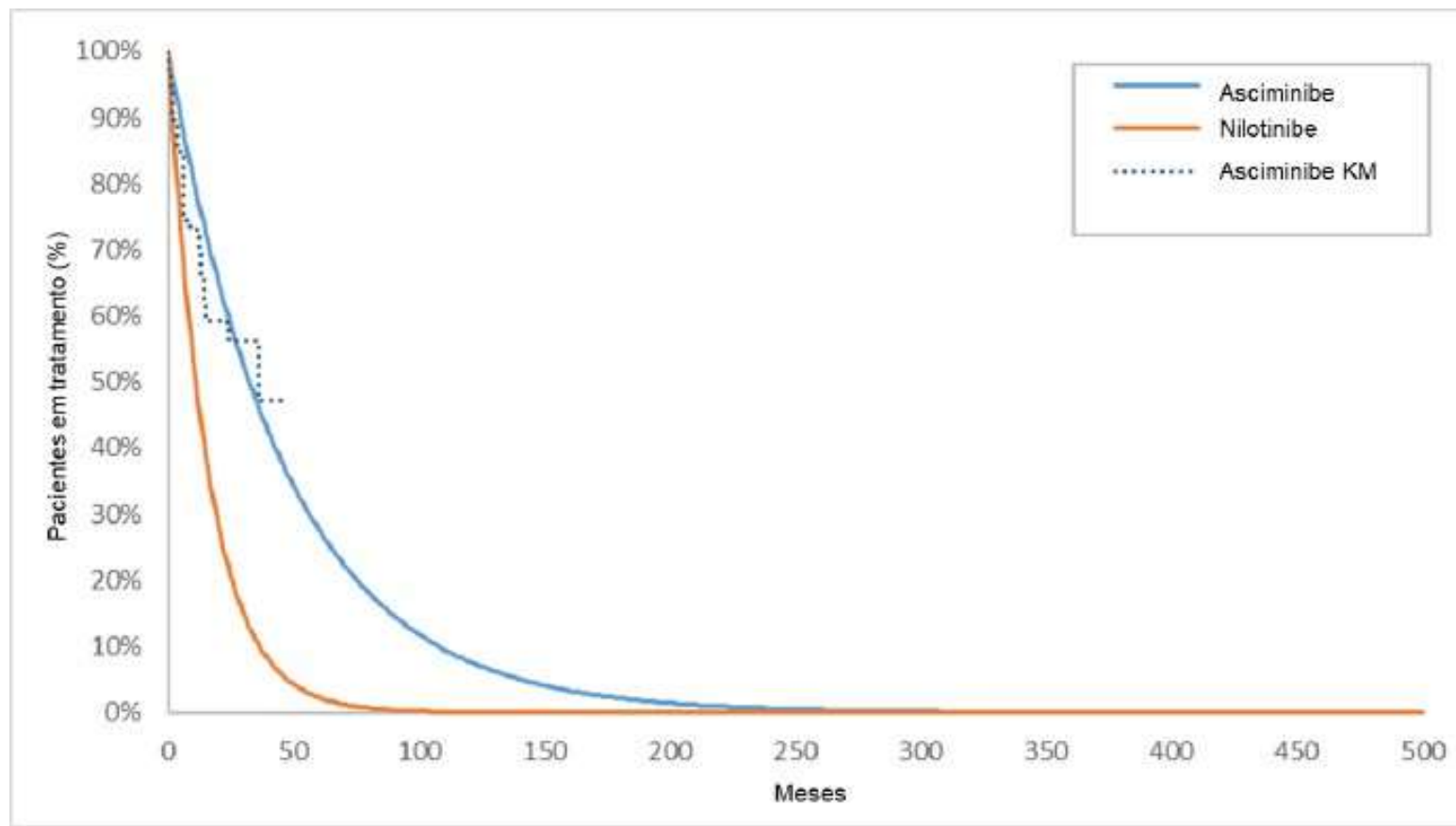


Figura 3. Tempo até a descontinuação de asciminibe versus nilotinibe aplicado ao modelo

Notas: KM: Kaplan-Meier

- Efetividade: curva de Kaplan Meier não disponível para Nilotinibe
- Pressuposto: curva exponencial

Modelo de sobrevida particionada

Comparação versus Dasatinibe

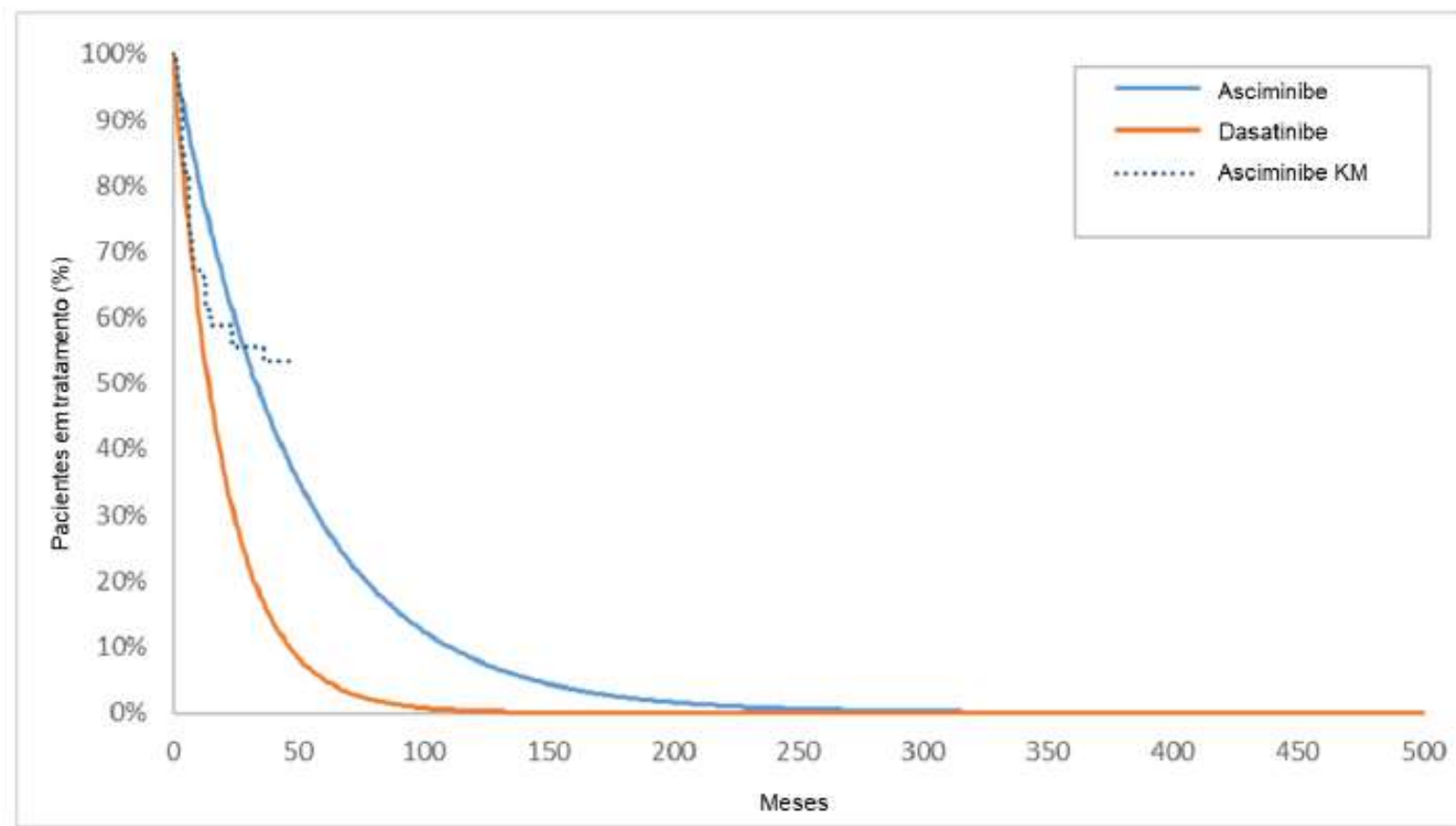


Figura 4. Tempo até a descontinuação de asciminibe versus dasatinibe aplicado ao modelo

Notas: KM: Kaplan-Meier

- Efetividade: curva de Kaplan Meier não disponível para Dasatinibe
- Pressuposto: curva exponencial

Utilidades

Proponente

- Foram utilizadas utilidades do estudo ASCEMBL (inadequado)
- Ajuste utilizando dados do Canadá, sem ajuste para as normas brasileiras (inadequado)

Tabela 7. Utilidades extraídas do ASCEMBL

	ASCSEMBL: por medicamento		ASCSEMBL: em/fora de tratamento	ASCSEMBL: por medicamento e em/fora de tratamento	
	Asciminibe	Bosutinibe	NA	Asciminibe	Bosutinibe
FC em tratamento	0,8516	0,8362	0,8533	0,8506	0,8561
FC sem tratamento	0,8516	0,8362	0,8344	0,8526	0,8162

Notas: NA: não aplicável; FC: fase crônica.

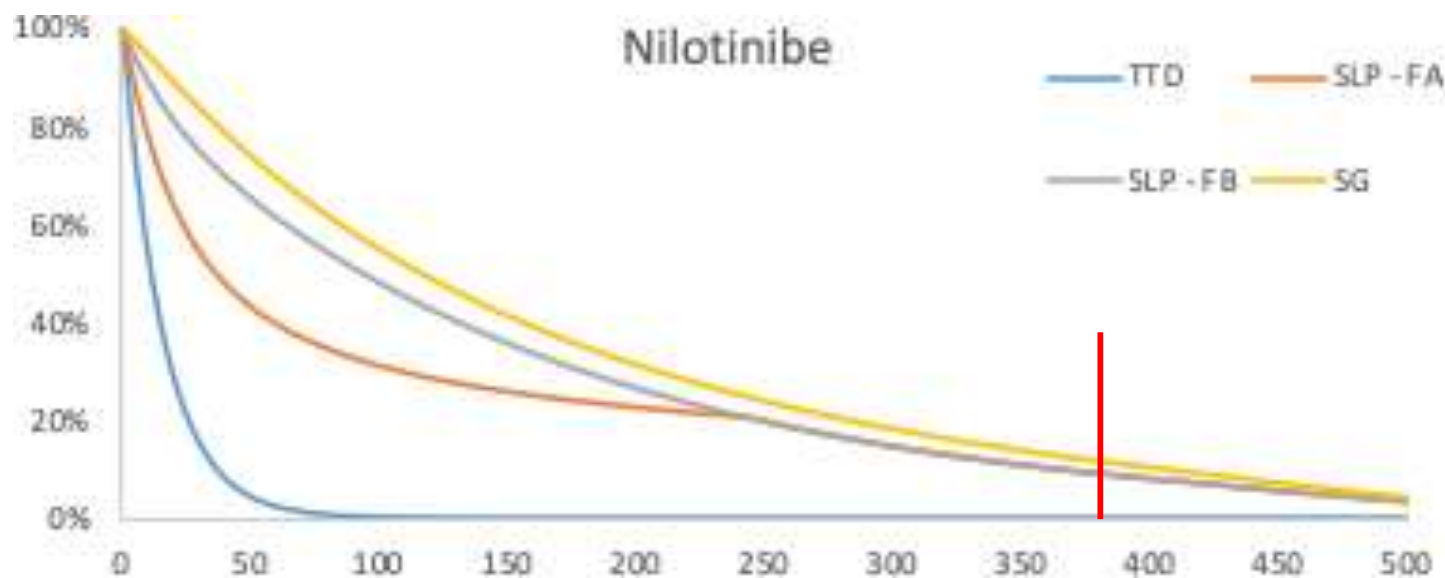
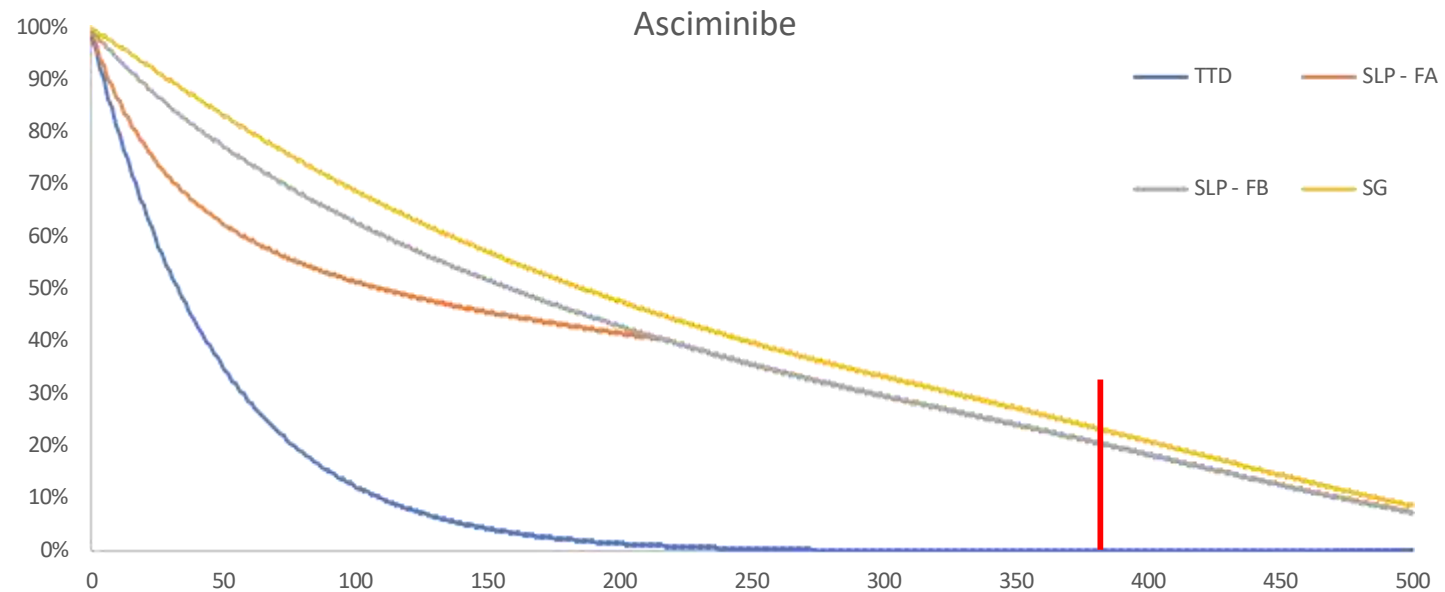
População Brasileira saudável

Age	Mean	Sd
18–19	0.873	0.13
20–24	0.876	0.13
25–29	0.859	0.148
30–34	0.85	0.151
35–39	0.834	0.155
40–44	0.817	0.179
45–49	0.801	0.182
50–54	0.765	0.187
55–59	0.762	0.198
60–64	0.761	0.212
Total	0.824	0.172

Adapatado de Santos, M., Monteiro, A.L. & Santos, B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes 19, 162 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01671-6>

Horizonte temporal

- 75% dos pacientes ainda estão vivos no modelo após 30 anos
- NATS UB refez os cálculos considerando o horizonte temporal de 50 anos (porém, sem mudança grande da RCEI)



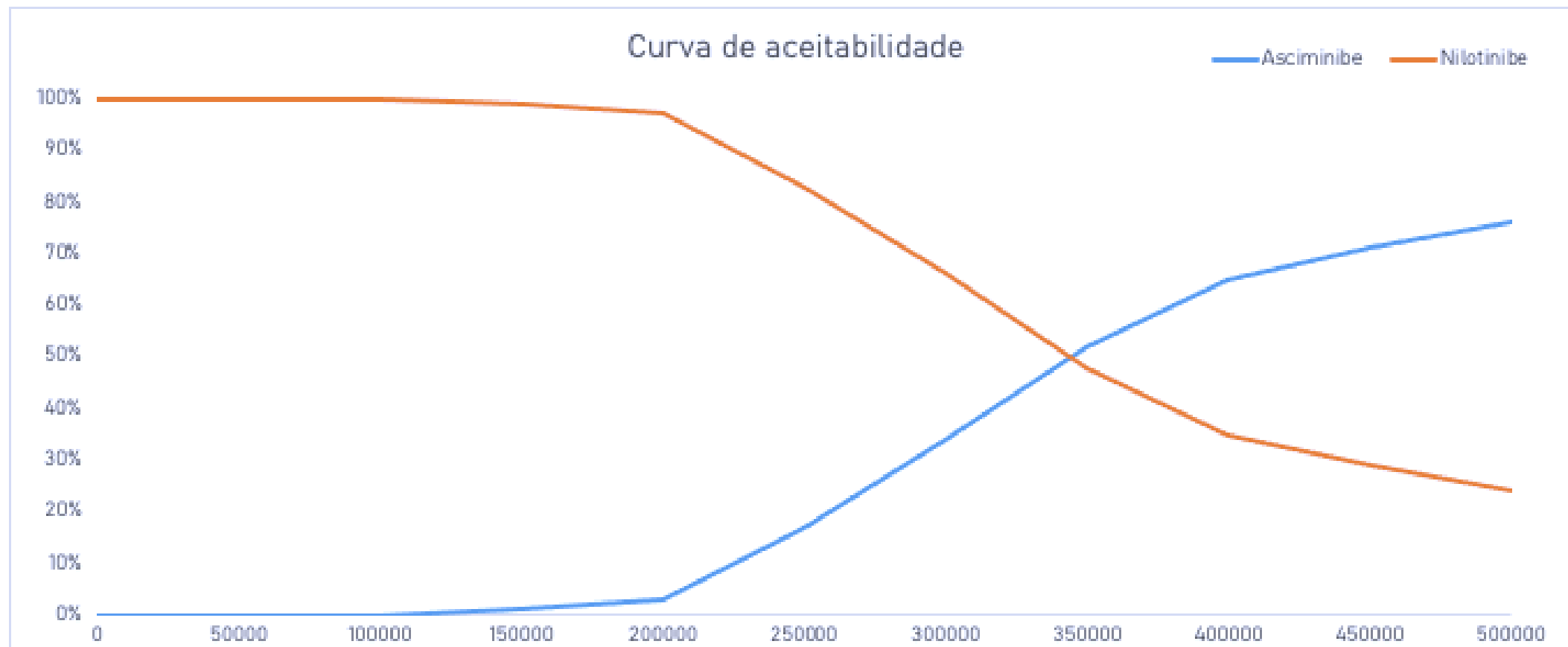
Resultados do proponente

Medicamento	AVAQ	Custo	RCUI
Asciminibe	8,26	R\$ 1.158.358	-
Nilotinibe	6,36	R\$ 480.643	-
Incremental	1,90	R\$ 677.716	R\$ 357.195/AVAQ
Asciminibe	8,26	R\$ 1.178.609	-
Dasatinibe	6,44	R\$ 535.315	-
Incremental	1,82	R\$ 643.294	R\$ 354.324/AVAQ

Análise determinística:

- Resposta citogenética completa com asciminibe e o custo do asciminibe foram os parâmetros que mais influenciaram a razão de custo-efetividade incremental

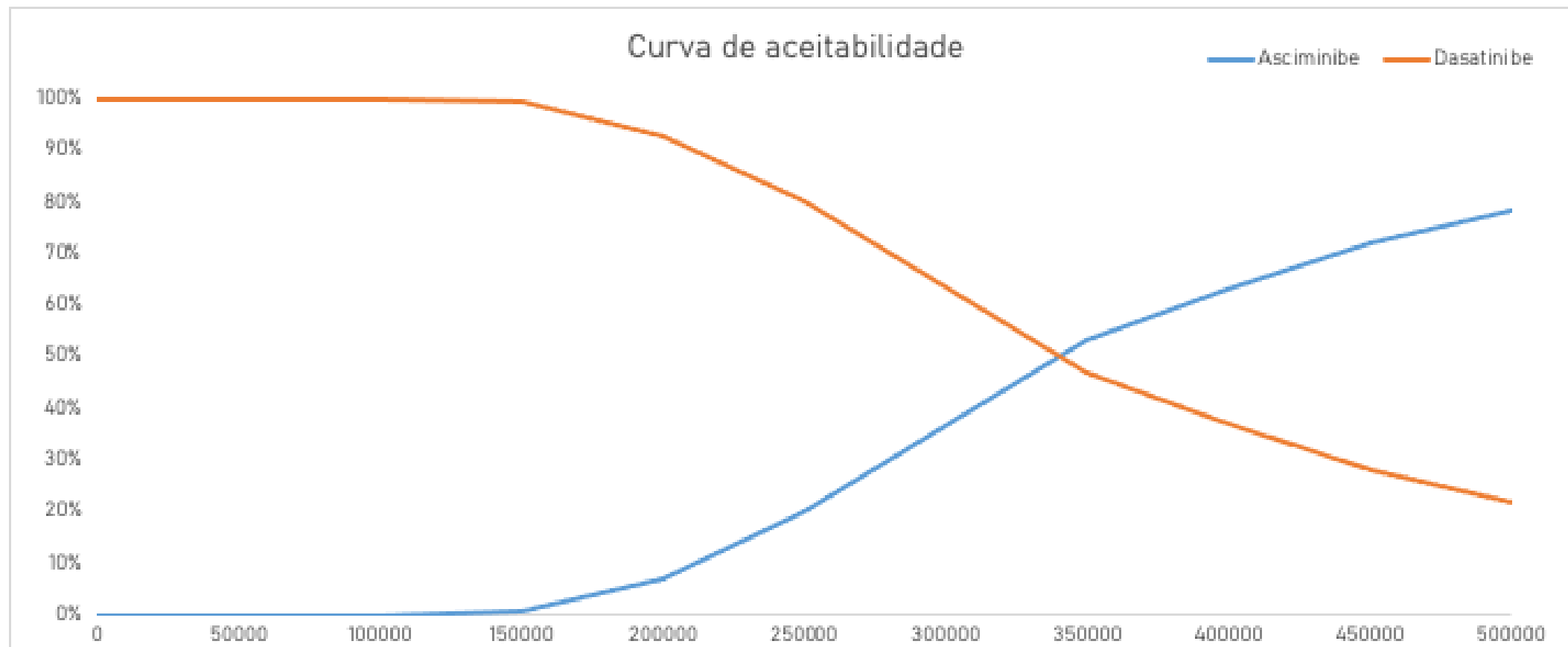
Incerteza (Asciminibe vs. Nilotinibe)



Probabilidade 50% de ser custo efetivo R\$ 350.000 por AVAQ

Probabilidade 70% de ser custo efetivo R\$ 400.000 por AVAQ

Incerteza (Asciminibe vs. Dasatinibe)



Probabilidade 50% de ser custo efetivo R\$ 350.000 por AVAQ

Probabilidade 60% de ser custo efetivo R\$ 400.000 por AVAQ

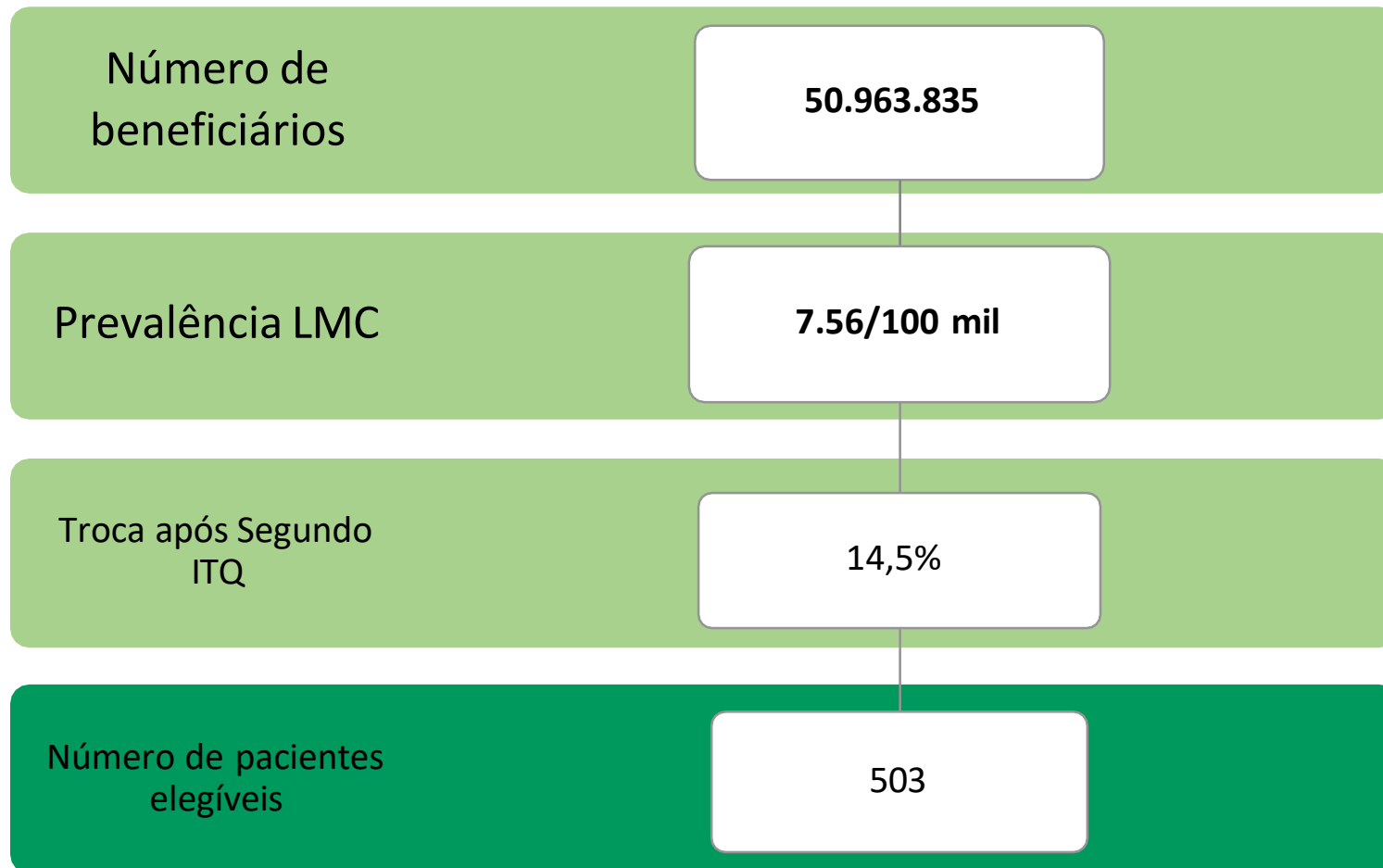
Impacto orçamentário

Característica	Demandante	Comentário
Intervenção e comparadores	Intervenção: Ascimibine Comparador: Nilotinibe (50%) e Dasatinibe (50%)	Incerto
Penetração de mercado	Asciminibe: 10-50% (1-5anos) Nilotinibe/Dasatnibe: 45% cada(1 ano) e 25% cada (5 ano)	Incerto
População	Pacientes adultos com LMC Philadelphia-positivo (Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado
Custos	Custos médicos diretos (medicamentos, monitoramento, progressão da doença, manejo de eventos adversos, TCTH e fim de vida).	Adequado
Tipo de modelo	Modelo dinâmico	Adequado
Análises de sensibilidade	Realizada análise de sensibilidade determinística variando os parâmetros \pm 20% Análise de cenário com Dasatinibe genérico	Parcialmente adequado (arbitrário)

Análises de sensibilidade não avaliam taxas de penetração de mercado alternativas



Impacto orçamentário



Estimativa da população elegível: adequada

Custos:
Os mesmos considerados na avaliação de custo-efetividade



Impacto orçamentário

Análise de cenário apresentada pelo proponente:

Cenário	IO em 5 anos com Dasatinibe genérico	IO em 5 anos sem Dasatinibe genérico
Caso base (todos os custos)	R\$ 27.115.030	R\$ 23.734.686

Impacto orçamentário

Recalculados cenários com taxas de penetração acelerada e conservadora

Caso base: R\$ 23.734.686,00

Impacto orçamentário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
Cenário atual	94,008,686	49,978,810	28,132,979	17,416,542	12,095,657	201,632,674
Cenário projetado	R\$ 97,278,106	R\$ 54,380,895	R\$ 33,180,560	R\$ 22,572,927	R\$ 17,198,606	R\$ 224,611,094
Total	R\$ 3,269,420	R\$ 4,402,086	R\$ 5,047,581	R\$ 5,156,384	R\$ 5,102,949	R\$ 22,978,420
	R\$ 3,269,420	R\$ 7,671,505	R\$ 12,719,086	R\$ 17,875,470	R\$ 22,978,420	

Impacto orçamentário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
Cenário atual	94,008,686	49,978,810	28,132,979	17,416,542	12,095,657	201,632,674
Cenário projetado	R\$ 97,278,106	R\$ 54,413,882	R\$ 33,324,933	R\$ 23,028,370	R\$ 18,103,938	R\$ 226,149,229
Total	R\$ 3,269,420	R\$ 4,435,072	R\$ 5,191,954	R\$ 5,611,827	R\$ 6,008,281	R\$ 24,516,555
	R\$ 3,269,420	R\$ 7,704,492	R\$ 12,896,446	R\$ 18,508,273	R\$ 24,516,555	

Considerações finais

- Efetividade clínica:
 - Não existem estudos de comparação direta com as tecnologias atualmente disponíveis na saúde suplementar
 - A certeza da evidência é baixa por tratar-se de avaliação indireta.
- Avaliação econômica:
 - Estudo de custo-efetividade mostra maior efetividade (baseada em evidência indireta) e maior custo
 - vs. Nilotinibe R\$ 357.195/AVAQ e vs. Dasatinibe R\$ 354.324/AVAQ
 - Alto impacto orçamentário para a saúde suplementar: ~R\$ 23 a 27 milhões



Recomendação

Desfavorável à inclusão do Asciminibe, uma vez que a proposta de incorporação e evidências de eficácia e segurança se baseiam em um único ensaio clínico randomizado, além de alto impacto orçamentário para a saúde suplementar.



nats.ub@unimed.coop.br



Casos clínicos com uso de asciminibe no Brasil



Apresentação: Dra Carla Boquimpani
Comitê de Leucemia Mieloide Crônica

Conflitos de interesse

Dra. Carla Boquimpani

De acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 e Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008, eu declaro que:

- Participação de protocolos de pesquisa: xxxxxxxxxxxx
- Honorários recebidos por aulas médicas: xxxxxxxxxxxx
- Apoio para participação de congressos/eventos de educação médica: xxxxxxxxxxxx
- Participação em Advisory Board: xxxxxxxxxxxx

Declaro não ter ações em bolsa de valores das empresas supracitadas.

Meus pré-requisitos para participar destas atividades são o intercâmbio científico, a autonomia do pensamento científico, a independência de opinião e a liberdade de expressão, aspectos estes respeitados pela Novartis.

Esta apresentação reflete a minha opinião pessoal e não a do meu empregador ou universidade; é para efeitos de discussão científica independente, por favor, consulte a informação de prescrição nas bulas aprovadas no Brasil.

Caso clínico 1



Apresentação: Dra Carla Boquimpani
Comitê de Leucemia Mieloide Crônica

CASO CLÍNICO 1



Sexo masculino, 74 anos



Diagnóstico de LMC em maio de 2015



HPP: IAM em 2005 / Stent em 2005 e 2010



Sokal baixo risco

Qual TKI você iniciaria?

CASO CLÍNICO 1



Iniciou imatinibe 400mg em maio de 2015



PCR 3 meses – 0,223%



PCR 6 meses – 0,029% (RMM)



Jan 2016 - Hepatopatia - TGO 160 TGP 212 Suspenso imatinibe



Fev 2016 após retorno imatinibe 300mg - TGO 540 TGP 620 – sorologia para hepatite negativa

O que fazer?

CASO CLÍNICO 1



Trocou para dasatinibe 100mg em março de 2016



PCR jun/2016 – 0,005% RM4 - Bioquímica OK



PCR set/2016 – Indetectável



PCR jan/2017 – Indetectável



PCR abr/2017 – Indetectável



PCR jul/2017 – Indetectável



Dez 2017 – Internado – HAP (PSAP 65mmHg)



Suspenso dasatinibe

O que fazer ?

CASO CLÍNICO 1



Jan/2018 - PSAP 53 mmHg – Retornou dasatinibe 40mg



Ago/2018 - PSAP 34 mmHg – Manteve dasatinibe 40mg



Out/2018 - PSAP 20 mmHg – Manteve dasatinibe 40mg



PCR 3/3 meses – Indetectável



Out/2019 – Fraqueza muscular importante – difícil deambular



Dez/2019 – Diagnóstico de Miastenia gravis – Iniciou piridostigmina

CASO CLÍNICO 1



Nov/2021 – Internou com quadro de IAM – grave, intubado

Hospital Sírio Libanês – CAT com angioplastia – 3 stents

Suspendeu dasatinibe



PCR Indetectável desde set/2016 (há 5 anos)



TFR desde nov/2021






PCR dez/2021 - Indetectável

PCR jan/2022 – 0,0049%



PCR fev/2022 – 0,1255 % - Perda da RMM – Falha no TFR

CASO CLÍNICO 1

-  Mar/2022 - Retornou para imatinibe 300 mg
-  Dez/2022 – Aumento de transaminases Grau IV
-  Jan/2023 – Suspenso imatinibe - PCR 1,4%
-  Mar/2023 – Estudo clínico ASC4OPT - iniciou asciminibe 80mg 1x ao dia
-  Excelente tolerância. Normalização dos exames de bioquímica
PCR 3 meses com asciminibe - Jun/2023 – 0,021%

CASO CLÍNICO 1



Mar/2023 – Estudo clínico ASC4OPT - iniciou asciminibe 80mg 1x ao dia

Excelente tolerância. Normalização dos exames de bioquímica. Sem alterações novas cardiovasculares



PCR 3 meses com asciminibe - Jun/2023 – 0,021%



PCR 6 meses com asciminibe - Set/2023 – 0,0012% - RM4,5

Caso clínico 2



Apresentação: Dra Carla Boquimpani
Comitê de Leucemia Mieloide Crônica

CASO CLÍNICO 2

- Paciente de 20 anos em acompanhamento no Hemorio por 12 anos com diagnóstico de trombopatia hereditária
- Apresentou leucocitose com desvio escalonado em exame de acompanhamento em março de 2014
- Ausência de esplenomegalia
- Cariótipo 100% Ph+
- PCR - BCR::ABL1 positivo p210
- Sokal baixo risco
- Imatinibe 400mg iniciado em abril de 2014

CASO CLÍNICO 2

- 3 meses de imatinibe - PCR 6,6%
- Aparentemente aderente ao tratamento. Afirmava não esquecer nenhuma dose.
- 6 meses de imatinibe - Cariótipo 100% Ph+ PCR 61,6%
- Iniciou dasatinibe 100mg em março de 2015 (PCR antes do dasatinibe - 105%)
- Boa tolerância
- Junho de 2015 - Cariótipo 35% PCR 5,8%
- Outubro de 2015 - Cariótipo 86% PCR 120,52%
- Perda de resposta hematológica

CASO CLÍNICO 2

- Fevereiro de 2016 – Perda de resposta hematológica - PCR 95,85%
- Iniciou nilotinibe 800 mg/dia
- Nenhuma mutação
- Dezembro de 2016 - Cariótipo 90%
- Perda de resposta hematológica – Iniciou interferon em abril de 2017, mas com muitas faltas devido ao desabastecimento

CASO CLÍNICO 2

- Setembro 2019 – Estudo ASCEMBL - Iniciou asciminibe 40mg 12/12 horas
- PCR antes do asciminibe – 120%
- Excelente tolerância
- Outubro 2019 - PCR 57%
- Novembro 2019 - PCR 9%
- Dezembro 2019 – Trombocitopenia Grau I
- Janeiro 2020 - PCR – 0,22%
- Março 2020 - PCR 0,051%

CASO CLÍNICO 2

- Agosto 2020 - PCR 0,0089%
 - Novembro 2020 - PCR 0,0043%
 - Fevereiro 2021 - PCR 0,003%
 - Maio 2021 - PCR 0,0054%
 - Agosto 2021 - PCR 0,0027%
 -
 - Abril 2023 – PCR 0,0015%
-
- A paciente está assintomática com excelente tolerância ao tratamento e em RM^{4,5}

Obrigada

carla.boquimpani@medicos.oncoclnicas.com





DADOS DE MUNDO REAL E IMPACTO SOCIAL NA VIDA DOS PACIENTES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Nina Melo
Coordenadora Dep. Pesquisa





100% de esforço onde houver 1% chance

A ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

Desde nossa fundação, em 2002, já ajudamos milhares de pacientes em todo o país. Pautados em nossos valores, trabalhamos para melhorar o acesso ao diagnóstico, ao tratamento e à qualidade de vida das pessoas com câncer e doenças do sangue.

MISSÃO

Oferecer ajuda e mobilizar parceiros para que todas as pessoas com câncer e doenças do sangue no Brasil tenham acesso ao melhor tratamento.

VALORES

Nossos valores compreendem: o amor, a ética, o profissionalismo, o cuidado integral, a igualdade, o acolhimento, a fé e a união.



Pacientes cadastrados de LMC: 6.846

Pacientes que participaram das pesquisas: 1.798 (26%)

OBJETIVO

Entender os desafios enfrentados por pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) na 2 e 3 linha de tratamento no Brasil, visando melhorar os desfechos da doença.

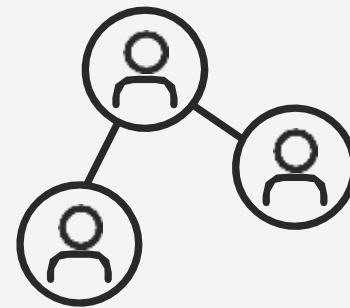


Metodologia



Estudo

Quantitativo, por meio de questionário online (plataforma digital Survey Monkey)



Amostra

Abordagem de participantes através do banco de dados da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, de maio a julho/2024.

- **Amostra 1:** pacientes em terceira linha ou mais (N=40)
- **Amostra 2:** paciente em segunda linha (N=83)



Análise

As respostas foram tabuladas e analisadas no programa Microsoft Excel

Perfil

Sexo

Em ambas as amostras, o publico que mais participou foi o feminino, sendo:

3 linha ou mais: 73%

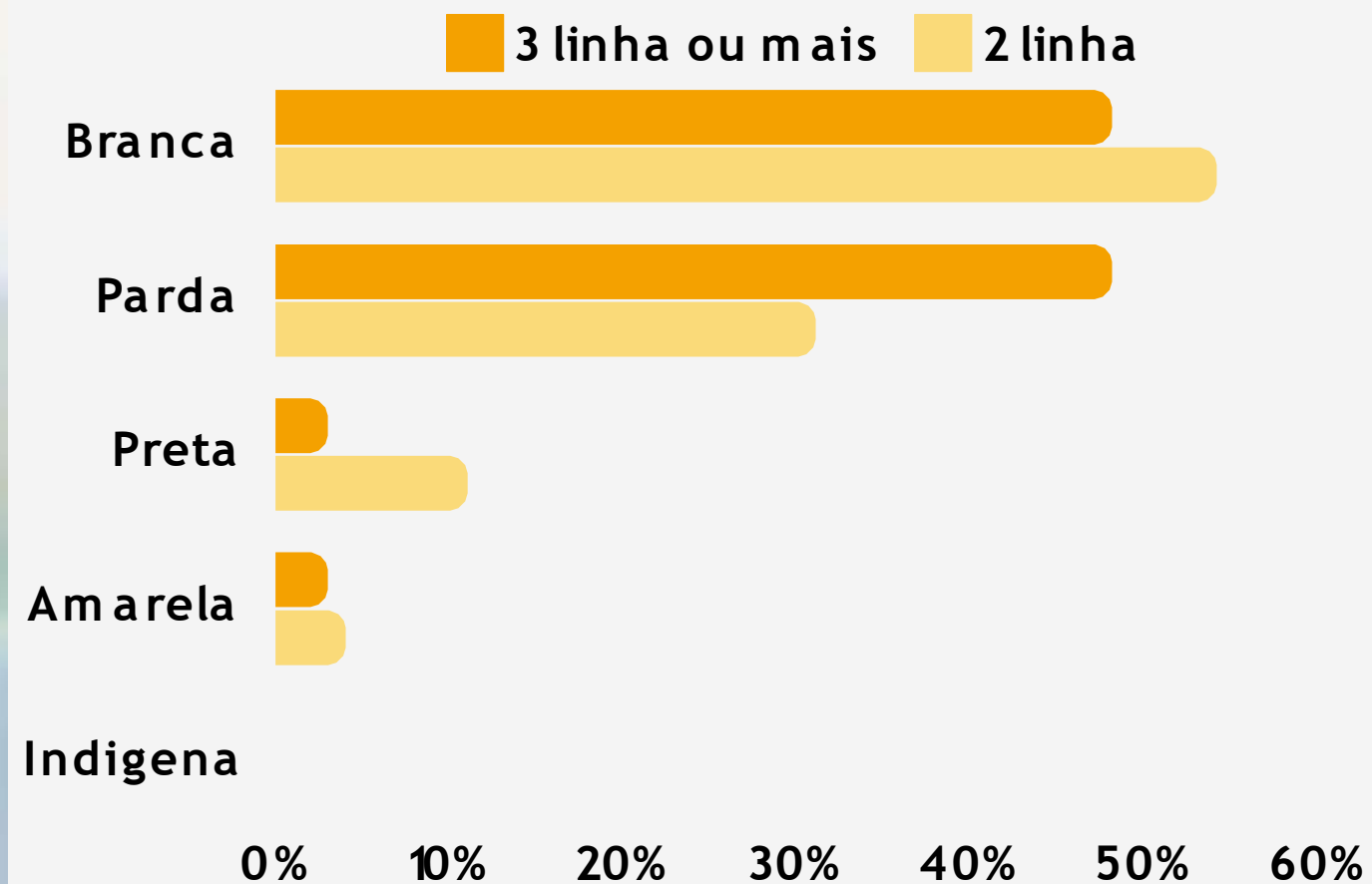
2 linha: 63%



3 linha ou mais: N 40

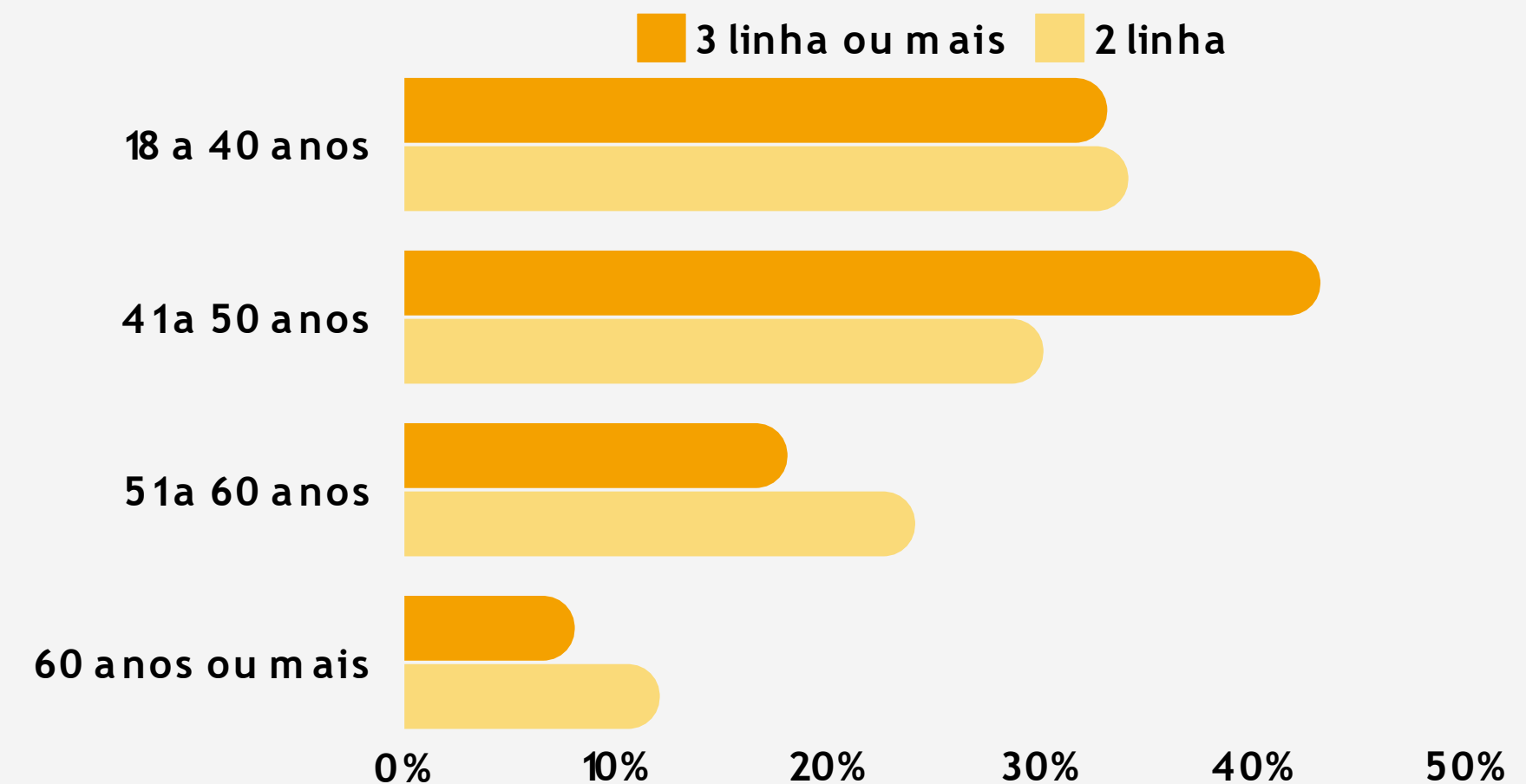
2 linha: N 83

RAÇA/COR



Faixa etária

A faixa etária mais presente em **3 linha ou mais** foi **entre 41a 50 anos**, já em **2 linha** foi entre **18 a 40 anos**.



REGIÃO O

NORTE

Amostra 1: 0%
Amostra 2: 1%



CENTRO-OESTE

Amostra 1: 5%
Amostra 2: 13%



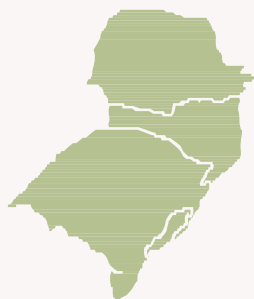
NORDESTE

Amostra 1: 20%
Amostra 2: 18%



SUL

Amostra 1: 8%
Amostra 2: 16%



SUDESTE

Amostra 1: **68%**
Amostra 2: **52%**

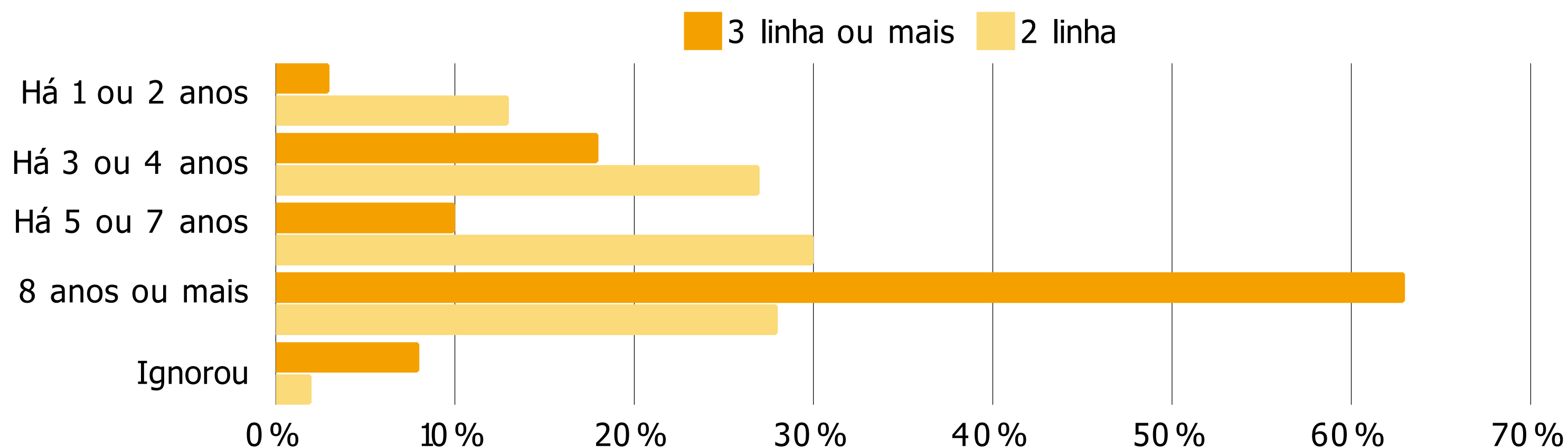


Você realiza o seu tratamento através do:

	AMOSTRA 1	AMOSTRA 2
SUS	65%	52%
Plano de saúde/ convênio médico	30%	40%
Plano de saúde e SUS (ambos)	5%	7%
Paga do próprio bolso	0%	1%

DESCOBERTA DA DOENÇA

Há quanto tempo descobriu que tinha a doença?



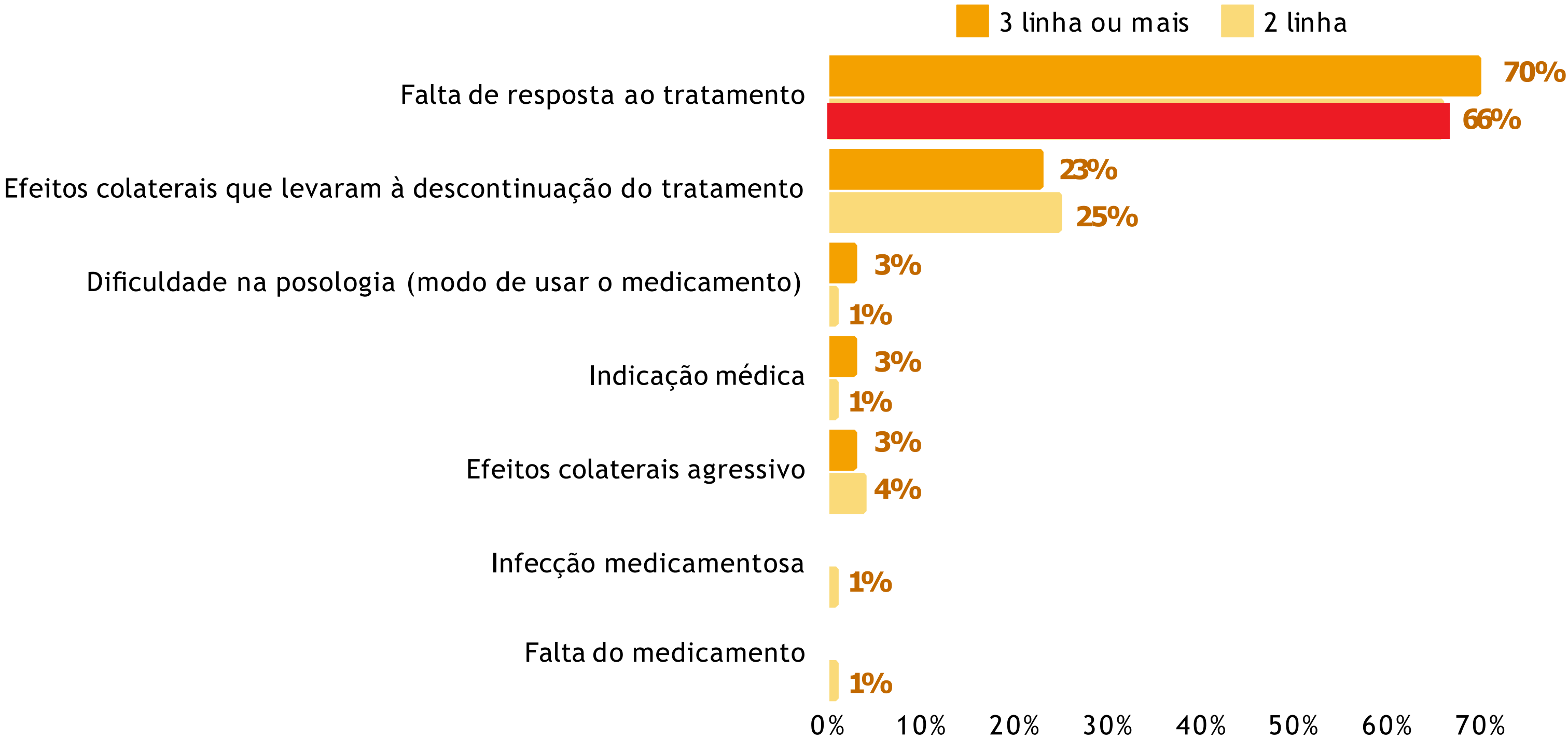
Quanto tempo após o diagnóstico você iniciou o seu tratamento?

Em ambas amostras deste estudo, em **3 linha (75%)** e **2 linha (71%)** iniciaram seu **tratamento dentro de 30 dias após o diagnóstico.**

3 linha ou mais: N 40
2 linha: N 83

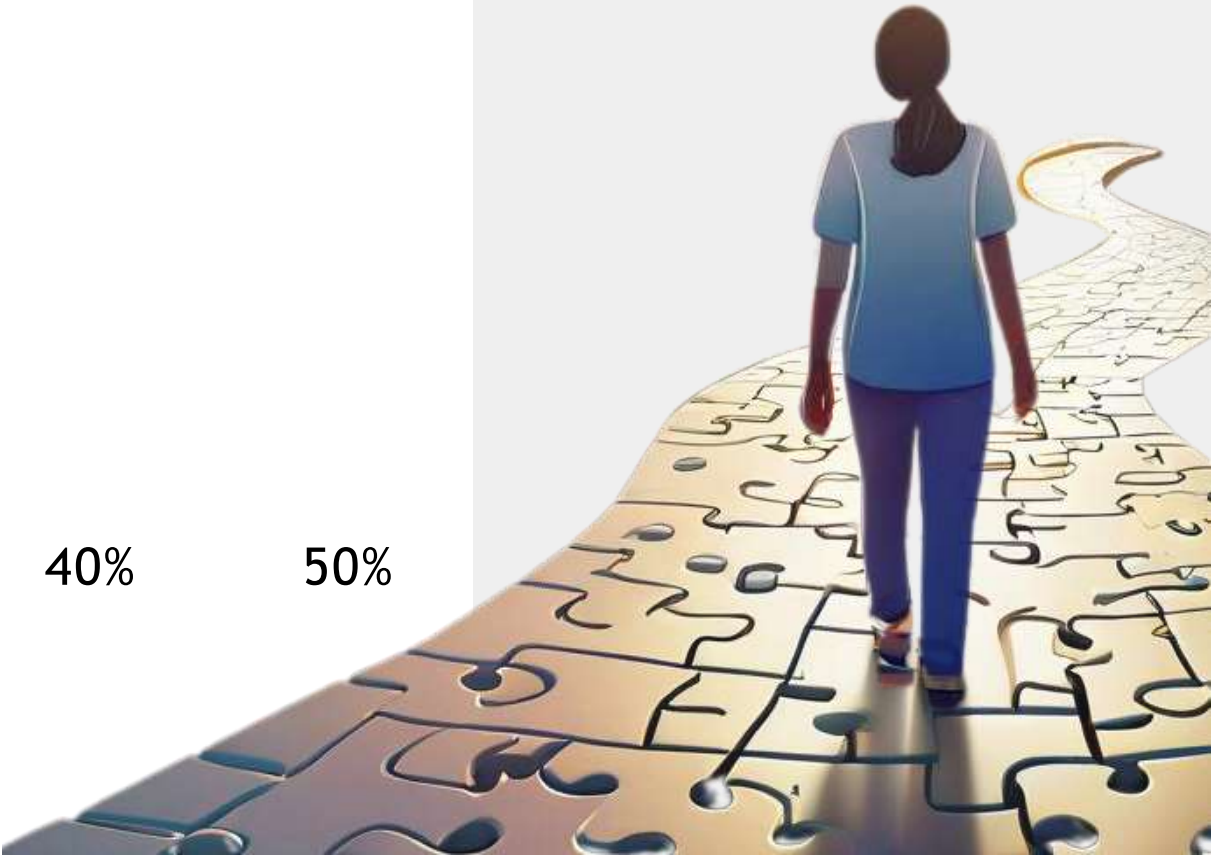
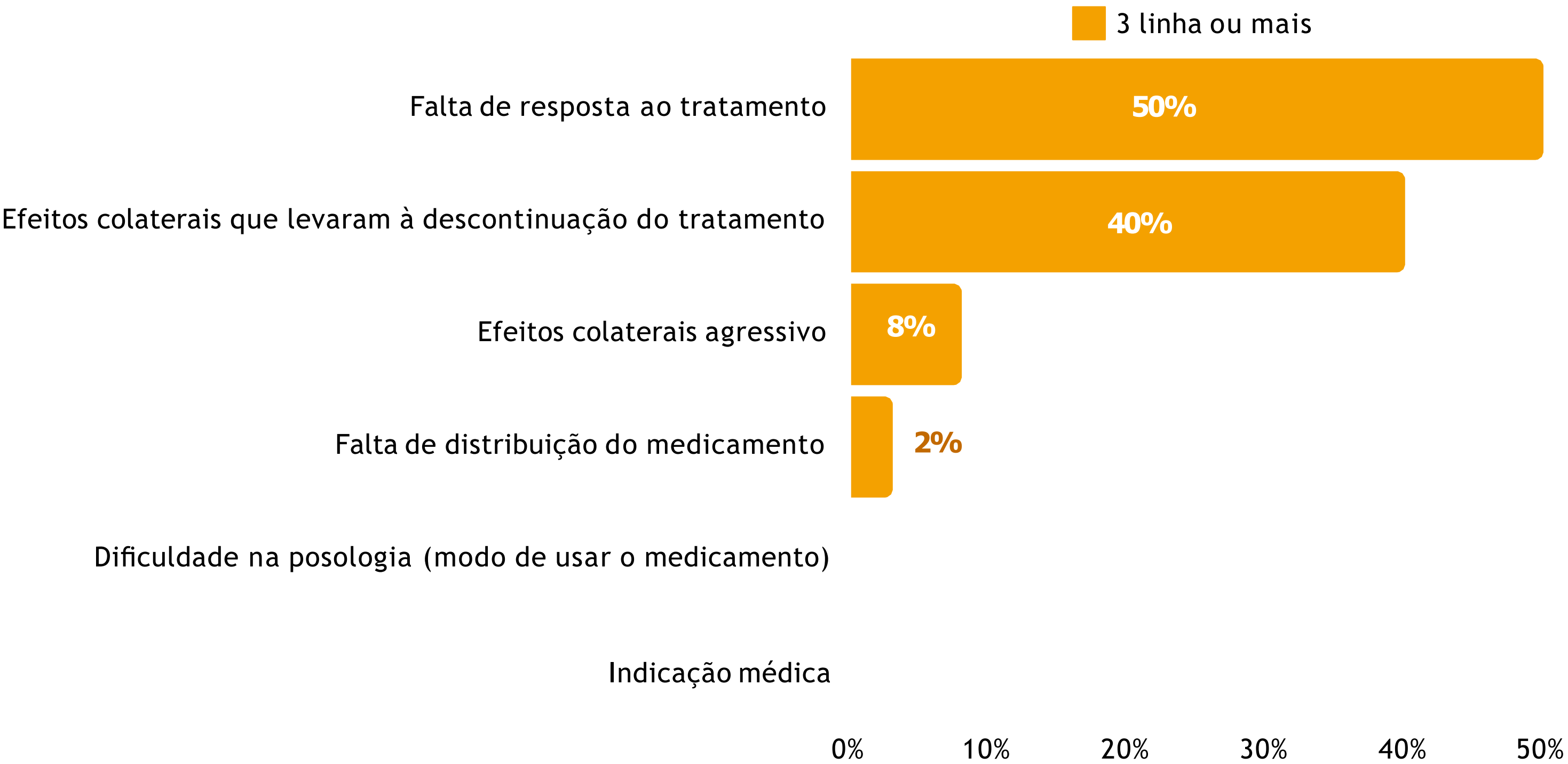
MUDANÇA NO TRATAMENTO

Qual o motivo da mudança de tratamento? (Troca do 1º inibidor)



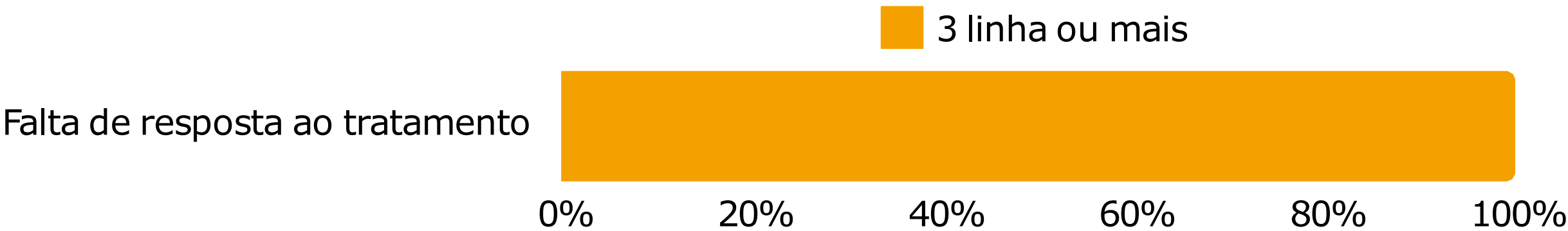
3 linha ou mais: N 40

Qual o motivo da mudança de tratamento? (Troca do 2° inibidor)

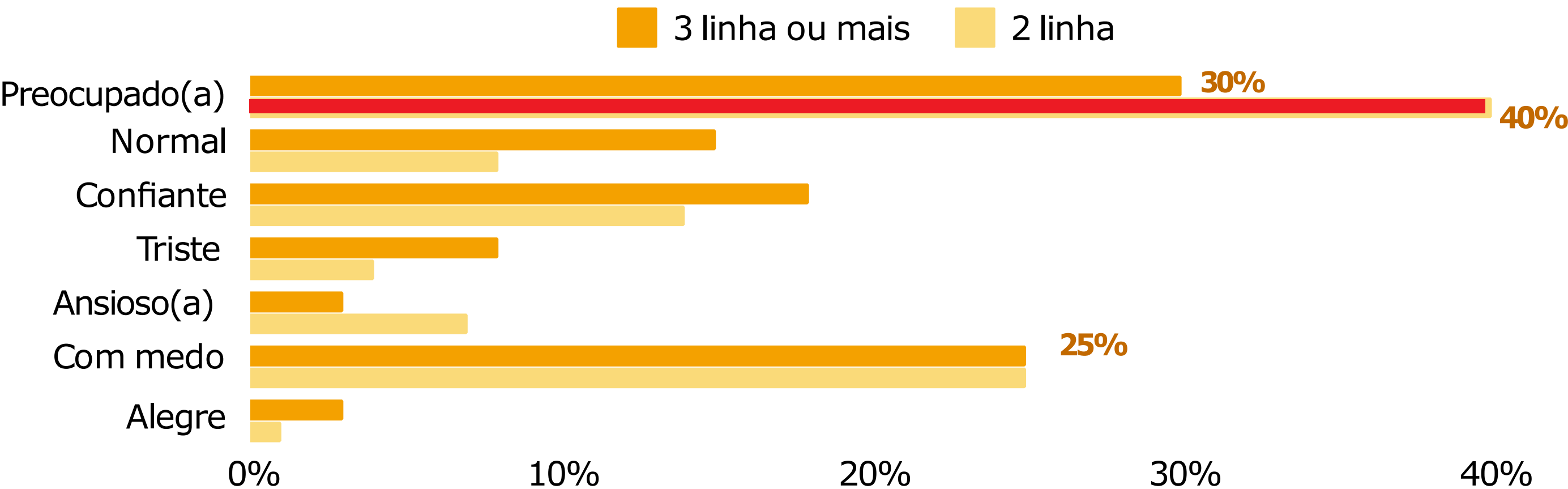


3 linha ou mais: N 40
2 linha: N 83

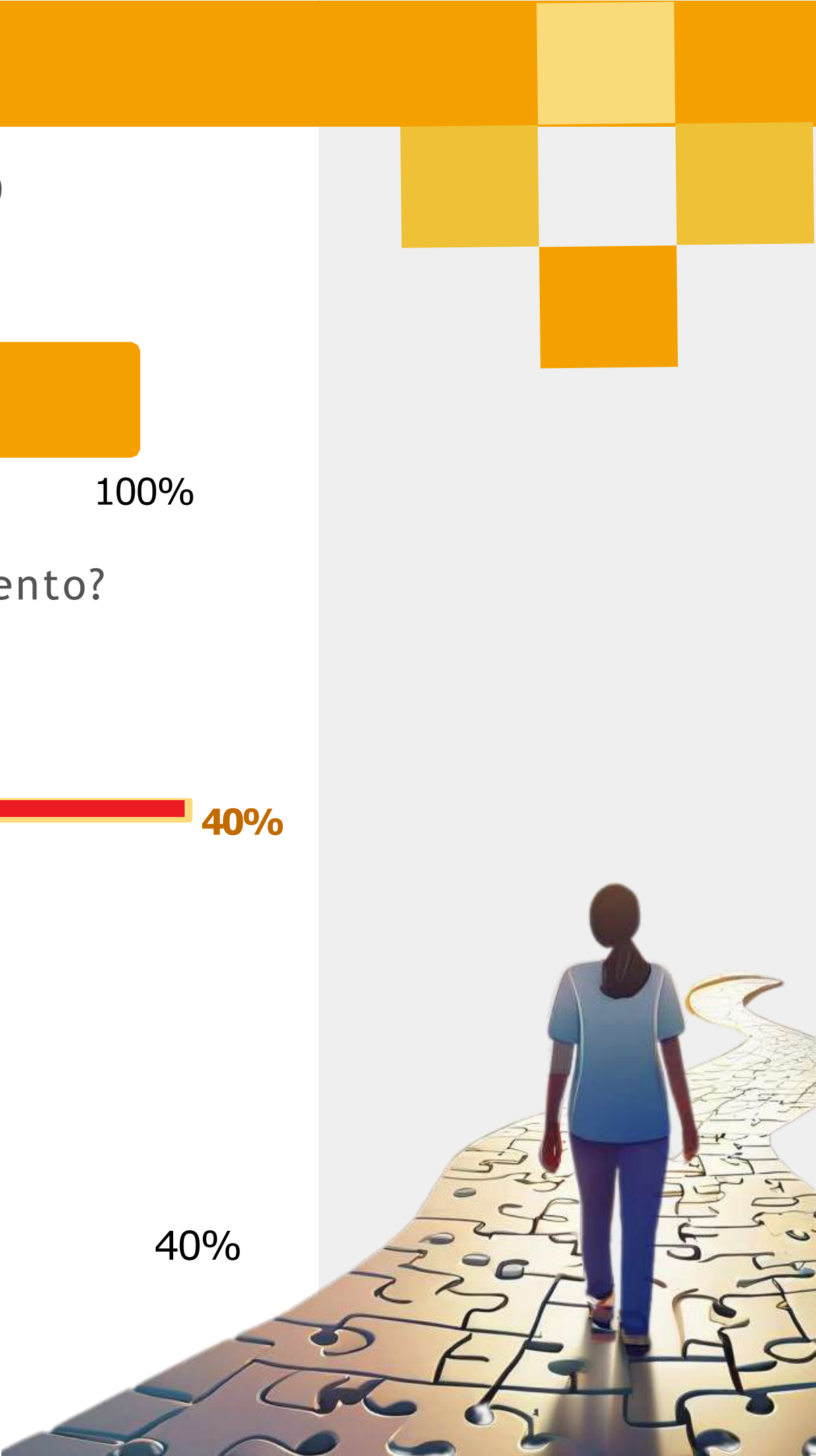
Qual o motivo da mudança de tratamento? (troca do 3° inibidor)



Como você se sentiu quando soube que precisava mudar de tratamento?



Em ambas amostras deste estudo, em 3 linha e 2 linha, **os pacientes se sentiram preocupados (as) e com medo.**



3 linha ou mais: N 40
2 linha: N 83

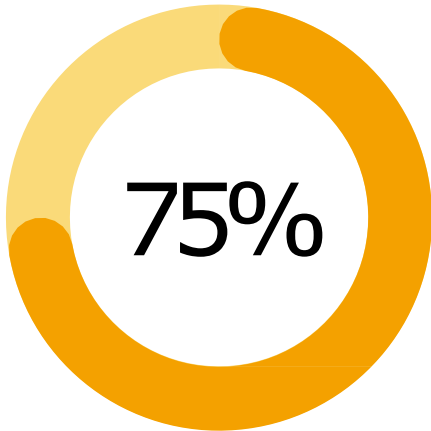
Sobre linhas de tratamento, assinale todas as alternativas que demonstrem o seu sentimento:



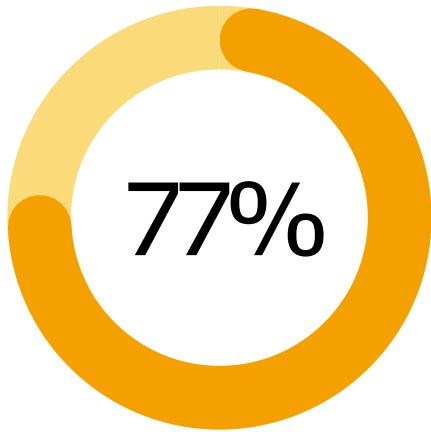
Em ambas amostras deste estudo, em 3 linha e 2 linha , os pacientes apontaram que, **saber que existe outras linhas de tratamento para caso não obtenham resposta, deixam os tranquilos, bem como a incerteza do futuro é uma preocupação constante.**

QUALIDADE DE VIDA

Você teve algum efeito colateral duradouro/crônico por conta do tratamento?



Dos pacientes em 3 linha ou mais, sentiram efeitos colaterais.

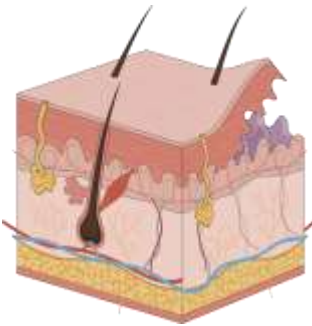


Dos pacientes em 2 Linha, sentiram efeitos colaterais.

Os efeitos mais mencionados, tanto nos pacientes em 3 linha quanto 2 linha, foram:

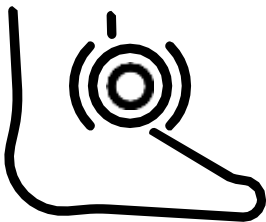


Dores no Corpo;



Problemas na pele

Outros efeitos também foram apontados, como:



Inchaço



Câimbra



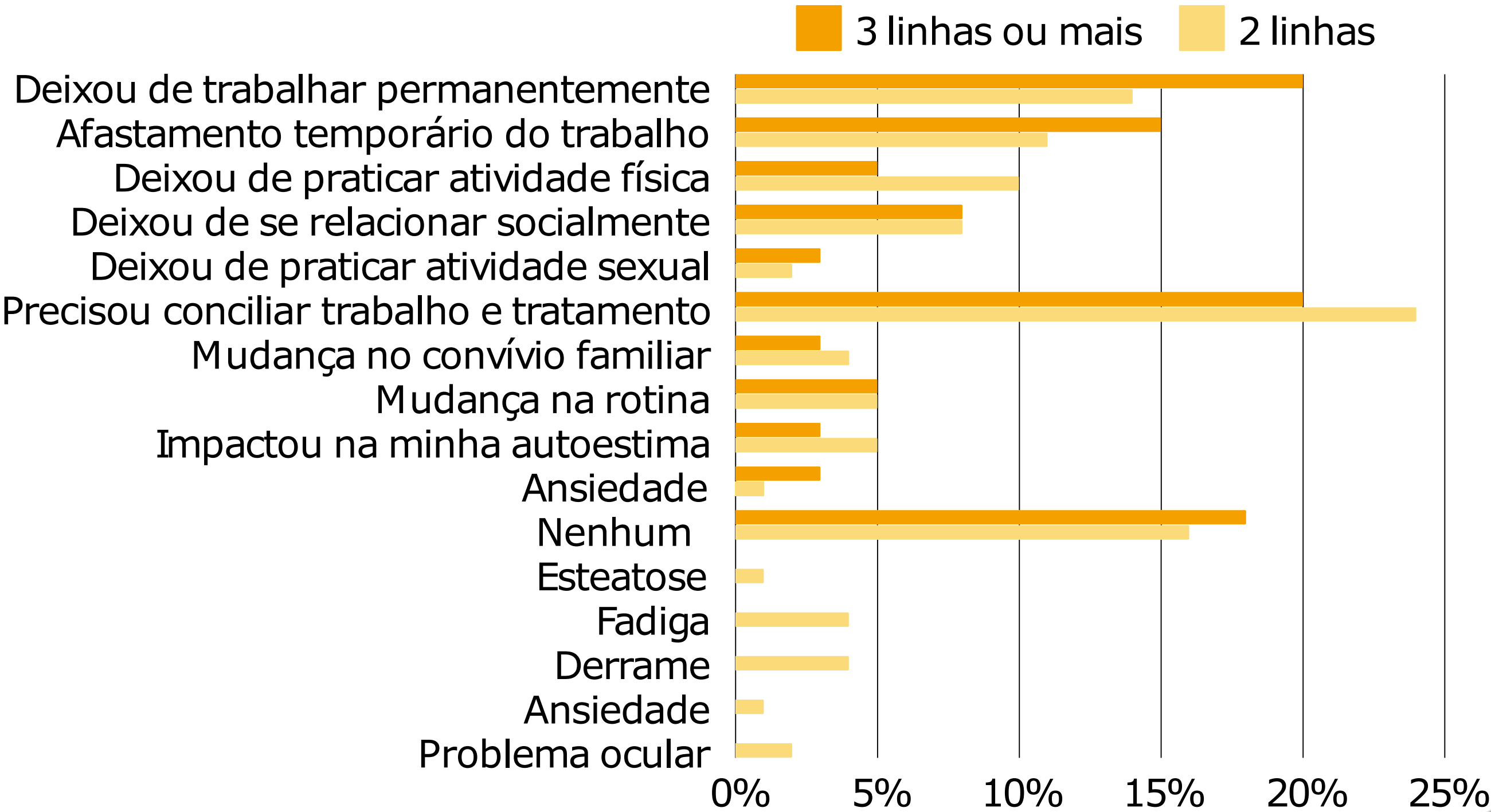
Insônia



3 linha ou mais: N 40
2 linha: N 83

QUALIDADE DE VIDA

A LMC traz algum impacto no seu dia a dia?



O QUE ESPERAR PARA O FUTURO DE UMA MANEIRA GERAL?



S. T.,



Eu espero obter resposta com esse terceiro inibidor, pois tenho receio do transplante. Minha médica já me encaminhou para um especialista em transplante aqui do Rio de Janeiro para que eu pudesse receber alguns esclarecimentos. O médico até me passou um pedido de exame de tipagem.

O QUE ESPERAR PARA O FUTURO DE UMA MANEIRA GERAL?



L. N.,

”

Eu espero que meu tratamento continue com bons resultados, que a medicina consiga outras quimioterapias que deem mais qualidade de vida aos pacientes e que as pessoas possam viver os sonhos. Quero viver muito para poder continuar cuidando dos meus filhos, do meu marido, ter meus pais perto de mim, ter meus filhos formados, quero ter netos, ver meus amigos de caminhada bem e poder ajudar da melhor maneira possível com aquilo que Deus permitir eu ajudar. Quero viver muito, poder ajudar e cuidar dos meus.

CONCLUSÃO

- A mudança de tratamento entre os pacientes ocorreu principalmente pela falta de resposta aos inibidores e pelos efeitos colaterais que levaram à descontinuação;
- A troca de inibidores gera incertezas sobre o futuro;
- As observações destacam que a LMC representa um desafio significativo para os pacientes, afetando sua qualidade de vida em várias áreas, como trabalho, atividades físicas, vida social e autoestima.



Agradecemos

Contato:
Nina@abrale.org.br



UAT 134 – Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica (FC), previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQs).

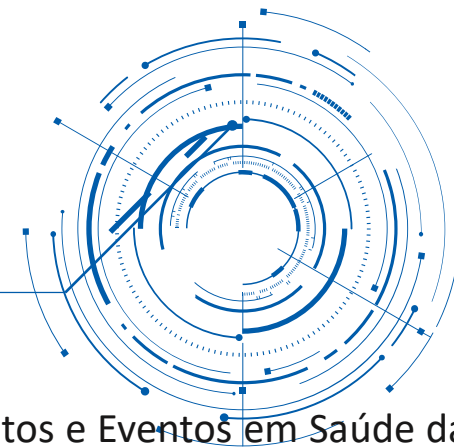
Agosto/2024



Confederação Nacional da Indústria

PELO FUTURO DA INDÚSTRIA

Análise do PTC

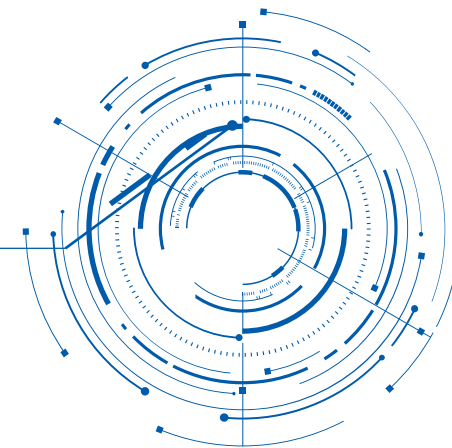


Justificativas do proponente

1. Parecer Técnico-Científico apresentado para proposta de incorporação de asciminibe ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS - Tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica Philadelphia-positivo (LMC Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQ)
2. A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia que acomete a medula óssea e causa a multiplicação de leucócitos anormais devido a uma alteração no DNA. Segundo o Instituto Nacional do Câncer, o Brasil deverá registrar em torno de 11.540 novos casos de leucemia entre 2023 e 2025, sendo que cerca de 15% desses podem corresponder a LMC.
3. A história natural da LMC foi modificada com a introdução dos ITQ e, atualmente, a parcela de pacientes que apresentam resposta e tolerabilidade satisfatória aos tratamentos disponíveis têm sobrevida próxima à da população geral.
4. **O Rol da ANS inclui a cobertura de três ITQ para LMC:** primeira linha - **imatinibe** (ITQ de primeira geração), e **nilotinibe** (ITQ de segunda geração) para pacientes que apresentem alto risco Sokal. Em casos de falha ou intolerância a imatinibe, estão cobertos os ITQ de segunda geração nilotinibe e **dasatinibe**.

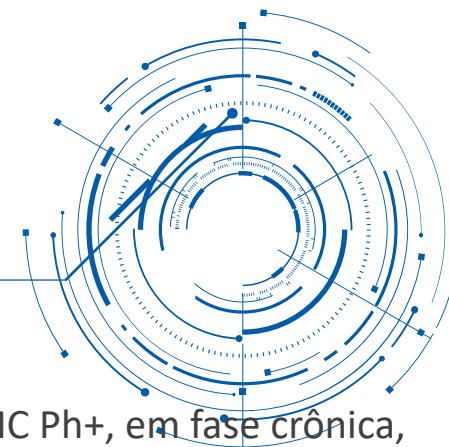
Análise do PTC

Justificativas do proponente



1. Entre pacientes que iniciam uma segunda linha de tratamento com ITQ de segunda geração, de 60-70% falham em atingir resposta molecular maior (RMM) e 50-56% em atingir resposta citogenética completa (RCC). Para tais casos, não há outros ITQ atualmente incorporados ao Rol, o que limita as opções de tratamento.
2. A troca entre os ITQ de segunda geração como uma terceira linha (nilotinibe para dasatinibe ou vice-versa) é considerada uma opção pouco efetiva, com taxas de RCC cumulativa em 30 meses inferiores a 33% (estudos observacionais) e cuja eficácia não foi avaliada em ECR.
3. O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico é utilizado como último recurso para controle da doença.
4. Neste contexto, asciminibe é um ITQ de terceira geração, cuja eficácia e segurança para o tratamento de pacientes com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQ, foi avaliada no ECR de fase 3 denominado ASCSEMBL.

Análise do PTC



Análise de evidência - Métodos

Pergunta de pesquisa: “O uso de asciminibe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs?”

- ✓ O demandante apresentou uma revisão sistemática, com buscas realizadas no dia 22/01/2024, nas bases MEDLINE via PubMed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS e buscas manuais. A triagem e seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e os estudos selecionados tiveram suas informações extraídas e sintetizadas de maneira qualitativa
- ✓ Foram selecionadas revisões sistemáticas, ECR, estudos observacionais e estudos de comparação indireta que avaliassem a eficácia, efetividade e/ou segurança de asciminibe no tratamento de pacientes com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQ.
- ✓ **Ferramentas de avaliação:** ECR = RoB 2. Estudos não randomizados = ROBINS-I. Revisões sistemáticas = AMSTAR-2. Avaliação da certeza da evidência = GRADE. MAIC = qualidade metodológica ou risco de viés para os estudos individuais que compuseram a comparação indireta. Apesar das limitações da ferramenta GRADE, os resultados de certeza de evidência neste caso também foram apresentados.

Análise do PTC

Análise de evidência Métodos

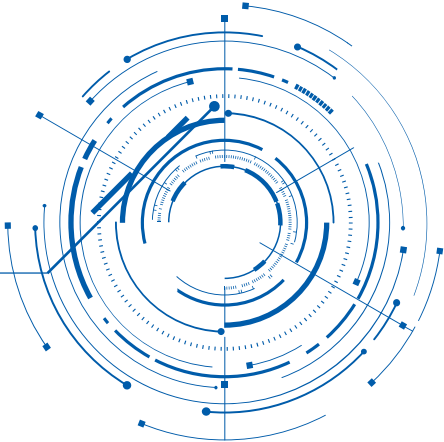
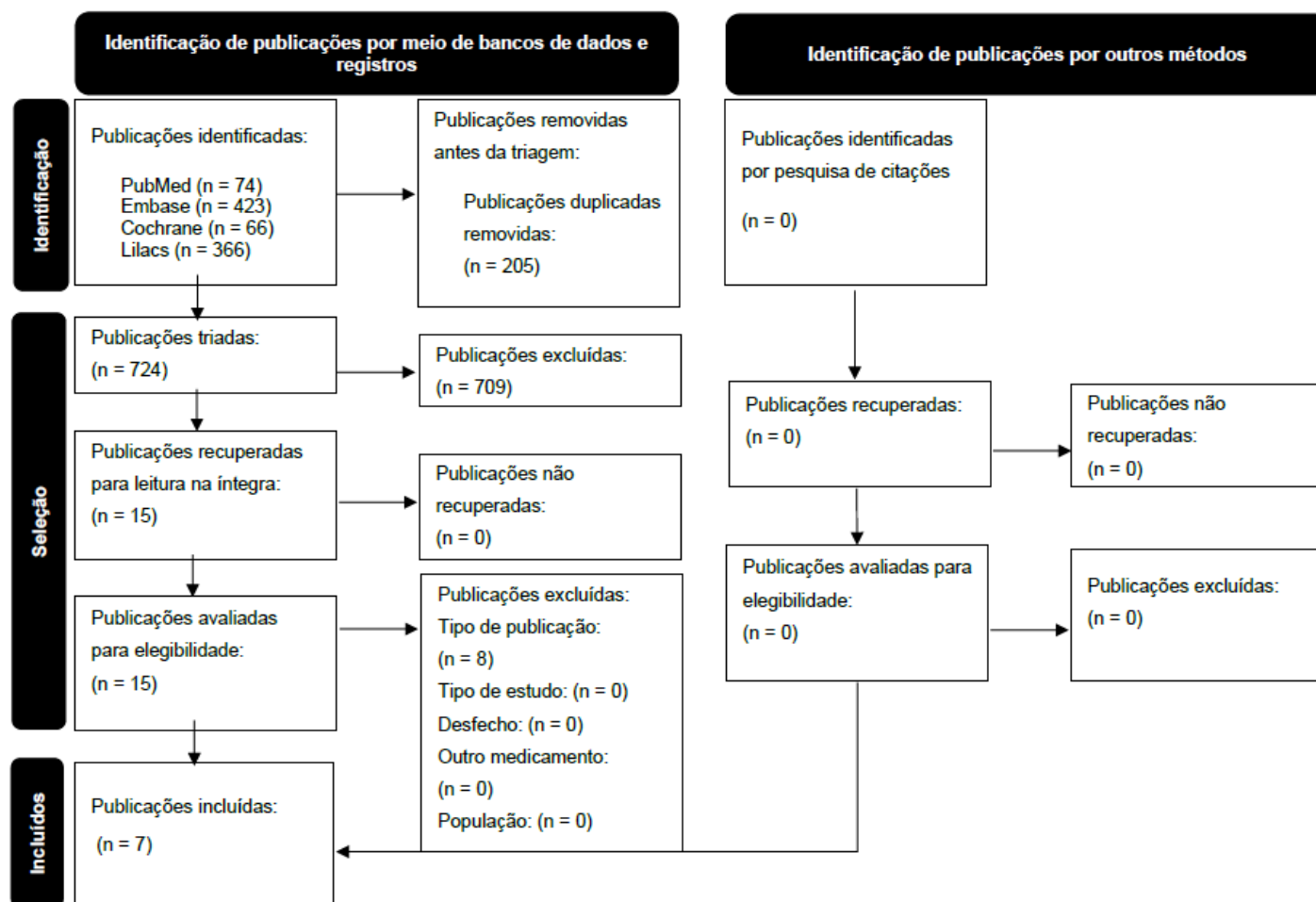
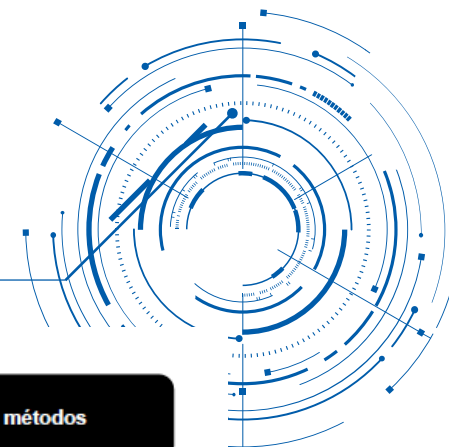


Tabela 4. Acrônimo PICOS da revisão sistemática da literatura

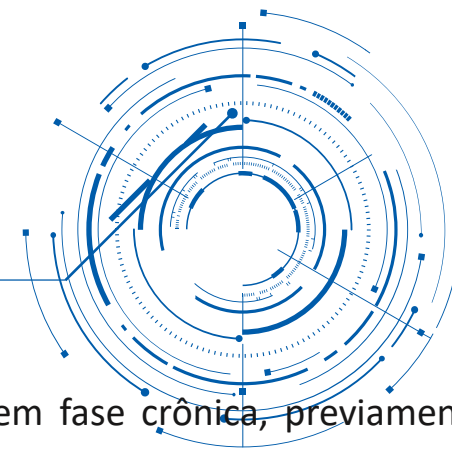
Acrônimo	Definição
P (População)	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs
I (Intervenção)	Asciminibe
C (Comparador)	Sem restrição
O (Desfechos)	<div>Eficácia:<ul style="list-style-type: none">Taxa e incidência cumulativa de RMM;Taxa de RCC;Taxa de resposta molecular profunda;Tempo até a descontinuação do tratamento;Sobrevida livre de progressão;Sobrevida global;</div> <div>Segurança:<ul style="list-style-type: none">Qualidade de vida.Eventos adversos gerais;Eventos adversos graves;Tempo até a descontinuação do tratamento.</div>

Análise do PTC

Análise de evidência Métodos



Análise do PTC

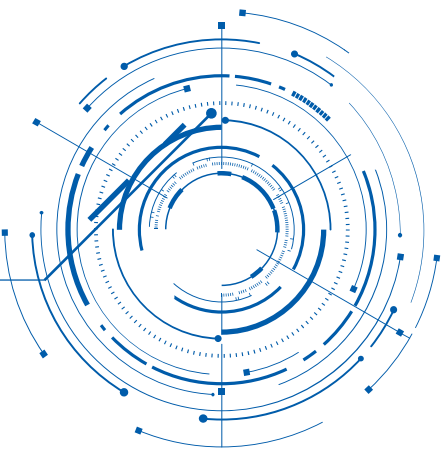


Análise de evidência

1. Asciminibe é um ITQ de terceira geração, cuja eficácia e segurança para o tratamento de pacientes com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQ, foi avaliada no ECR de fase 3 denominado ASCSEMBL suas três análises post-hoc.
2. Asciminibe teve como comparador bosutinibe (ITQ de segunda geração) que foi registrado no Brasil posteriormente às aprovações de nilotinibe e dasatinibe e, conseqüentemente, foi adotado como uma possível terceira linha de tratamento.
3. A eficácia do asciminibe foi superior ao bosutinibe em todos os desfechos: taxa de RMM em 96 semanas no grupo asciminibe foi de 37,6%, comparado a 15,8% com bosutinibe (\neq 21,7%; IC95%: 10,53-32,95. taxa de RCC, \neq 23,9% entre os grupos (IC 95%: 10,3-37,4); proporção de pacientes que atingiram BCR-ABL \leq 1% foi de 26% (IC 95%:13,48-38,56).
4. Asciminibe apresentou melhor perfil de segurança, com < incidência de eventos adversos graves (56,4% *versus* 68,4%) e taxa de descontinuação por eventos adversos mais de três vezes < bosutinibe (7,7% *versus* 26,3%).
5. Asciminibe foi comparado aos demais ITQ em comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC). Os resultados apontaram > taxa de RCC em 12 meses comparado a nilotinibe ou dasatinibe (63% *versus* 31%, RR 2,03; IC 95%:1,12-3,67).
6. Foram incluídos ainda dois estudos observacionais multicêntricos

Análise do PTC

Análise de evidência



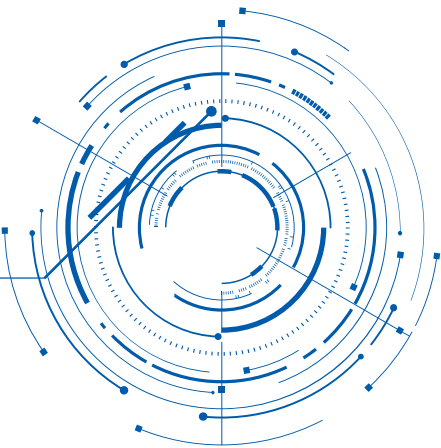
Métodos

	Processo de randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo dos resultados	Global
Taxa e incidência cumulativa de RMM	+	+	+	+	+	+
Taxa de RCC	+	+	+	+	+	+
Taxa de resposta molecular profunda	+	+	+	+	+	+
Tempo até a falha do tratamento	+	+	+	+	+	+
Sobrevida livre de progressão	+	+	+	+	+	+
Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+
Eventos adversos gerais	+	+	+	?	+	?
Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+

Figura 12. Avaliação do risco de viés do estudo ASCSEMBL pela ferramenta RoB 2.0
Notas: RMM: resposta molecular maior; RCC: resposta citogenética completa

Análise do PTC

Análise de evidência



Métodos

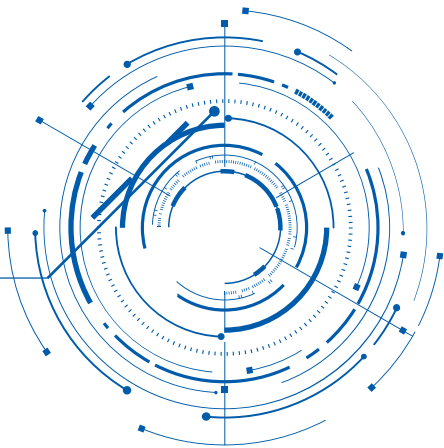
	Confundimento	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Intervenções planejadas	Dados faltantes	Mensuração dos desfechos	Relato dos desfechos	Geral
PACE	●	●	●	●	●	●	●	●
Giles, 2010	●	●	●	●	●	●	●	●
Tan, 2019	●	●	●	●	●	●	●	●
Rossi, 2012	●	●	●	●	●	●	●	●
Ibrahim, 2010	●	●	●	●	●	●	●	●

Figura 13. Avaliação da qualidade dos estudos não randomizados utilizados na comparação indireta pela ferramenta ROBINS-I

Análise do PTC

Análise de evidência

Métodos



	Confundimento	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Intervenções planejadas	Dados faltantes	Mensuração dos desfechos	Relato dos desfechos	Geral
Luna, 2022	●	●	●	●	●	●	●	●
Pérez-Lamas, 2023	●	●	●	●	●	●	●	●

Figura 14. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais pela ferramenta ROBINS-I

Análise do PTC

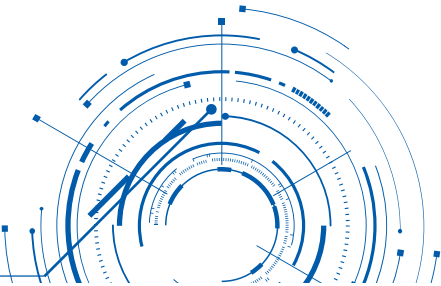
Análise de evidência

Métodos

Qualidade: criticamente baixa

Tabela 10. Avaliação da qualidade metodológica com a ferramenta AMSTAR-2

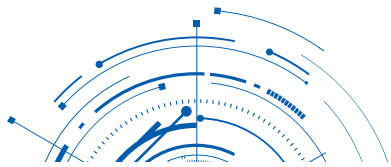
Parâmetros	Atallah et al., 2022	Observação
As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim () Não	
O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	() Sim () Sim Parcial (X) Não	Não foi citado/identificado a publicação/registro do protocolo do estudo.
Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	(X) Sim () Não	A informação é fornecida no material suplementar
Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	() Sim () Sim Parcial (X) Não	Os autores não forneceram palavras-chave ou estratégia de busca
Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	() Sim (X) Não	Não informado na publicação principal ou material suplementar
Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	() Sim (X) Não	Não informado na publicação principal ou material suplementar
Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	(X) Sim () Parcial () Não	A informação é fornecida no material suplementar
Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	() Sim (X) Parcial () Não	Descrições da população, intervenção, comparador, tipo de estudo, tempo de seguimento foram realizados.
Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	() Sim () Parcial (X) Não () Incluiu apenas estudos observacionais	
Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (X) Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos individuais.



Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	() Sim () Não (X) Sem metanálise
Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	() Sim () Não (X) Sem metanálise
Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	() Sim (X) Não
Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim () Não
Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	() Sim () Não (X) Sem metanálise
Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	(X) Sim () Não

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do PTC



Análise de evidência

Métodos

Qualidade da evidência: moderada a baixa, considerando-se que houve comparação indireta, pois não foi comparado o asciminibe com nilotinibe e dasatinibe ou imatinibe (cobertos no ROL), além disso, há **imprecisão (IC95% amplo)** para os desfechos TRMC e TRCC, bem como, não é possível avaliar Inconsistência (não há metanálise).

Tabela 11. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE – Ensaio Clínico Randomizado e Estudos Observacionais

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa da Resposta Molecular Maior									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	24 semanas: Asciminibe: 25,5% Bosutinibe: 13,2% Diferença entre os grupos: 12,2% (IC 95%: 2,19 a 22,30); p-valor=0,029 96 semanas: Asciminibe: 37,6% Bosutinibe: 15,8% Diferença entre os grupos: 21,74% (IC 95%: 10,53 a 32,95); p-valor=0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Taxa de Resposta Citogenética Completa									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	24 semanas: Asciminibe: 25,0% Bosutinibe: 12,0% Diferença entre os grupos: 17,3% (IC 95%: 3,62 a 30,99) 96 semanas: Asciminibe: 39,8% Bosutinibe: 16,1% Diferença entre os grupos: 23,9% (IC 95%: 10,3 a 37,4)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Taxa de Resposta Molecular Profunda (RM ₄ , BCR::ABL1IS ≤ 0,01%; e RM _{4,5} , BCR::ABL1IS ≤ 0,0032%)									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	96 semanas: Asciminibe: 17,2% e 10,8%, respectivamente Bosutinibe: 10,5% e 5,3%, respectivamente	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Tempo até a falha de tratamento									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Mediana: Asciminibe: 24 meses Bosutinibe: 6 meses	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE

Análise do PTC

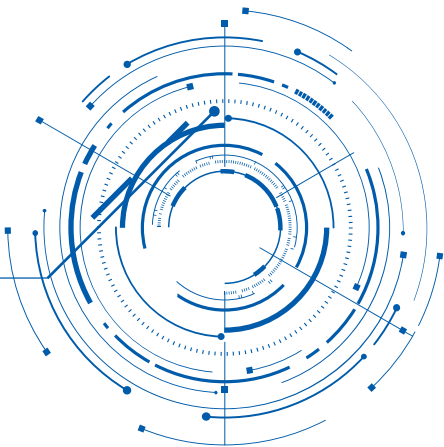
Análise de evidência

Métodos

Qualidade da evidência: moderada a baixa: houve comparação indireta, pois não foi comparado o asciminibe com nilotinibe e dasatinibe ou imatinibe (cobertos no ROL), além disso, há **imprecisão (IC95% amplo)** para os desfechos TRMC e TRCC, bem como, não é possível avaliar Inconsistência (não há metanálise).

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de progressão									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Taxa em 2 anos: Asciminibe: 94,4% (IC 95% 88,6 a 97,3) Bosutinibe: 91,1% (IC 95% 79,5 a 96,3)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Sobrevida global									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Taxa em 2 anos: Asciminibe: 97,3% (IC 95% 92,9 a 99,0) Bosutinibe: 98,6% (IC 95% 90,2 a 99,8)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Qualidade de vida									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	48 semanas Com asciminibe os sintomas permaneceram na mesma gravidade ou decresceram em relação ao <i>baseline</i> ; Com bosutinibe os sintomas aumentaram de gravidade em relação ao <i>baseline</i>	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Eventos adverso graves									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	24 semanas: Asciminibe: 50,6% Bosutinibe: 60,5% 96 semanas: Asciminibe: 56,4% Bosutinibe: 68,4%	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Eventos adversos gerais									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	24 semanas: Asciminibe: 89,7% Bosutinibe: 96,1% 96 semanas: Asciminibe: 91,0% Bosutinibe: 97,4%	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO

Análise do PTC



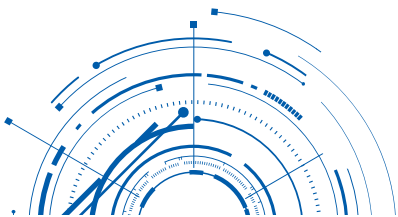
Análise de evidência

Métodos

Qualidade da evidência: moderada a baixa: houve comparação indireta, pois não foi comparado o asciminibe com nilotinibe e dasatinibe ou imatinibe (cobertos no ROL), além disso, há **imprecisão (IC95% amplo)** para os desfechos TRMC e TRCC, bem como, não é possível avaliar Inconsistência (não há metanálise).

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	96 semanas: Asciminibe: 72 (45,9%) Bosutinibe: 15 (19,7%)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Taxa da Resposta Molecular Maior									
2	Estudo observacional	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Luna 2022: 52% Pérez-Lamas: 60%	⊕⊕○○ BAIXO	CRÍTICO
Taxa de Resposta Citogenética Completa									
2	Estudo observacional	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Luna 2022: 66% Pérez-Lamas: 73%	⊕⊕○○ BAIXO	CRÍTICO

Análise do PTC



Análise de evidência

Métodos

Qualidade da evidência: não se aplica GRADE em MAIC.

Tabela 12. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE - Asciminibe versus ponatinibe

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa da Resposta Molecular Maior									
1	ensaio clínico randomizado (asciminibe) e não randomizado (ponatinibe)	Não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	6 meses: RR: 1,55 (IC 95%: 1,02 a 2,36) 12 meses: RR: 1,48 (IC 95%: 1,03 a 2,14)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Taxa de Resposta Citogenética Completa									
Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaio clínico randomizado (asciminibe) e não randomizado (ponatinibe)	Não grave	grave	grave	não grave	nenhum	6 meses: RR: 1,11 (IC 95%: 0,81 a 1,52) 12 meses: RR: 0,97 (IC 95%: 0,73 a 1,28)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Tempo até descontinuação									
1	ensaio clínico randomizado (asciminibe) e não randomizado (ponatinibe)	Não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	Asciminibe: 15,5 meses Ponatinibe: 32,1 meses	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

Fonte: Dossiê do demandante

Análise do PTC

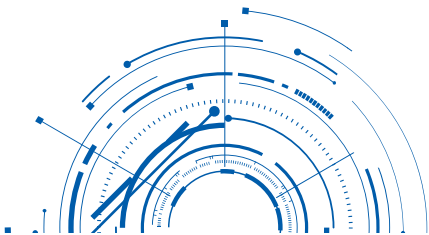


Tabela 13. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE - Asciminibe versus dasatinibe

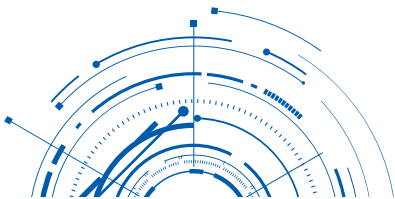
Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa da Resposta Molecular Maior									
1	Ensaio clínico randomizado e estudo observacional	Não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	6 meses: RR: 1,52 (IC 95%: 0,66 a 3,53)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Tempo até descontinuação									
Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	Ensaio clínico randomizado e estudo observacional	Não grave	não grave	grave	não grave	nenhum			

Análise de evidência

Métodos

Qualidade da evidência: não se aplica GRADE em MAIC.

Análise do PTC



Análise de evidência

Métodos

Qualidade da evidência: não se aplica GRADE em MAIC.

Tabela 14. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE - Asciminibe versus nilotinibe/dasatinibe

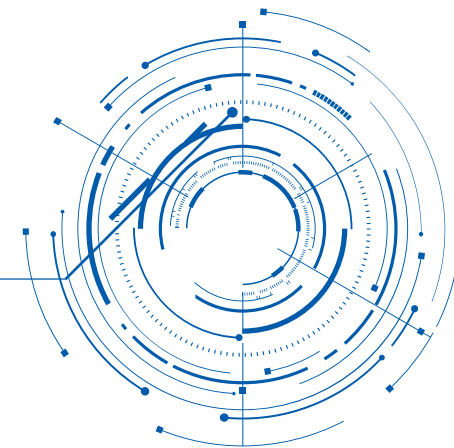
Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa de Resposta Citogenética Completa									
1	Ensaio clínico randomizado e estudo observacional	grave	não grave	grave	não grave	nenhum	6 meses: RR: 3,57 (IC 95%: 1,42 a 8,98) 12 meses: RR: 2,03 (IC 95%: 1,12 a 3,67)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Tabela 15. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE - Asciminibe versus nilotinibe

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Tempo até descontinuação									
1	Ensaio clínico randomizado e estudo observacional	Não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	Asciminibe: Não alcançado Nilotinibe: 11 meses	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Análise do PTC

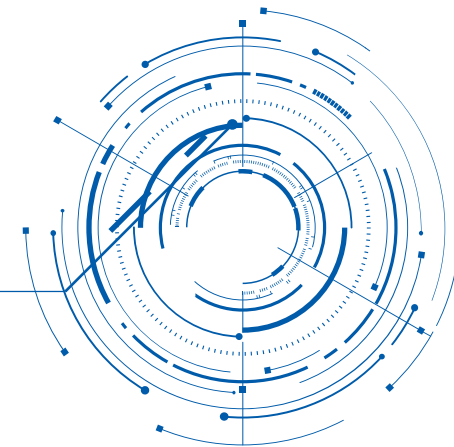
Análise de evidência



Considerações sobre a qualidade da evidência:

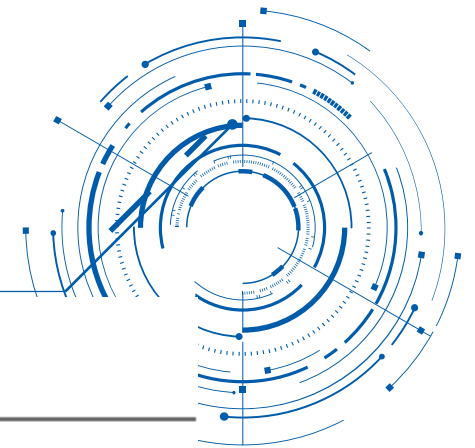
- ✓ O asciminibe apresenta superioridade nos principais desfechos ao comparador, que não está incorporado ao ROL da ANS (comparação indireta), apesar de pertencer à mesma classe terapêutica e geração.
- ✓ Pelo avaliação da qualidade de certeza de evidência pelo GRADE do único ECR e suas análises post-hoc, verifica-se que se situa como variando de moderada a baixa (comparação indireta, imprecisão e impossibilidade de se avaliar a consistência).
- ✓ Avaliação de MAIC contribui muito pouco ou nada no caso em questão.

Análise do Impacto orçamentário (AIO)



Premissas

- ✓ O demandante apresentou uma AIO em horizonte temporal de cinco anos na perspectiva do SSS.
- ✓ A AIO foi realizada a partir do modelo apresentado na análise de custo-utilidade (ACU), comparando um cenário atual em que nilotinibe e dasatinibe são utilizados na condição clínica e indicação propostas nessa demanda e um cenário futuro que considera a adoção gradual de asciminibe.
- ✓ A população elegível foi estimada por abordagem epidemiológica, partindo da prevalência estimada de LMC na saúde suplementar e o percentual de pacientes que necessitarão de um terceiro ITQ.
- ✓ O caso base considerou todos os custos associados à doença (i.e., tratamento medicamentoso, monitoramento, manejo da doença, eventos adversos, transplante de células-tronco hematopoiéticas e fim de vida) e foram realizadas análises de cenário considerando apenas os custos de aquisição de medicamentos, a incorporação de bosutinibe e a disponibilidade comercial de dasatinibe genérico.
- ✓ Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística para avaliar a influência dos parâmetros no resultado.



Análise do Impacto orçamentário (AIO)

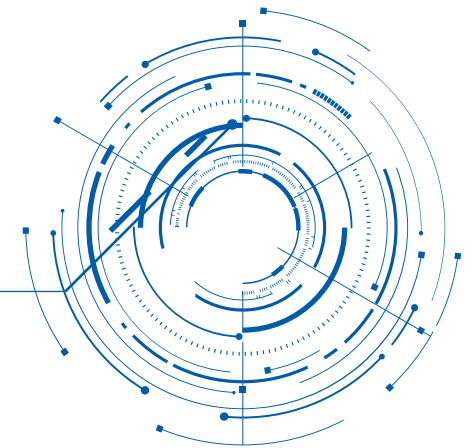
Tabela 1. Estimativa da população elegível

Parâmetro	Valor	Número de Pacientes	Referência
Número de beneficiários em 2023	50.963.835	-	ANS (3)
Prevalência LMC	7,56 a cada 100 mil	3.853	PCDT e IBGE (1,2)
Fase crônica	90%	3.468	Jabbour <i>et al.</i> , 2020 (4)
Troca após o segundo ITQ	14,5%	503	Bosi <i>et al.</i> , 2019 e UAT 93 (5,6)
Total de pacientes elegíveis em 2023		503	Calculado

Tabela 2. Número de pacientes elegíveis por ano

	2024	2025	2026	2027	2028
Número de pacientes por ano	513	523	534	545	556

Fonte: Dossiê do demandante

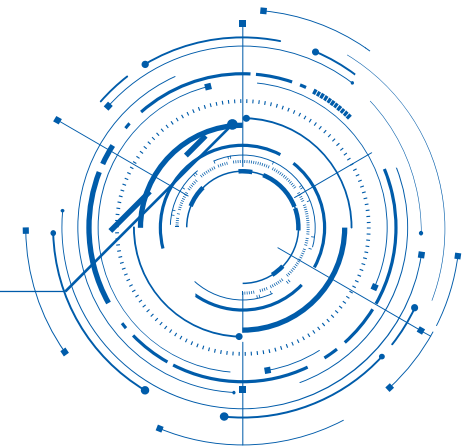


Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 3. Taxas de difusão no cenário projetado

Medicamento	2024	2025	2026	2027	2028
Asciminibe	10%	20%	30%	40%	50%
Nilotinibe	45%	40%	35%	30%	25%
Dasatinibe	45%	40%	35%	30%	25%

Fonte: Dossiê do demandante



Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 5. Custos por medicamento por ano aplicados às análises de cenário

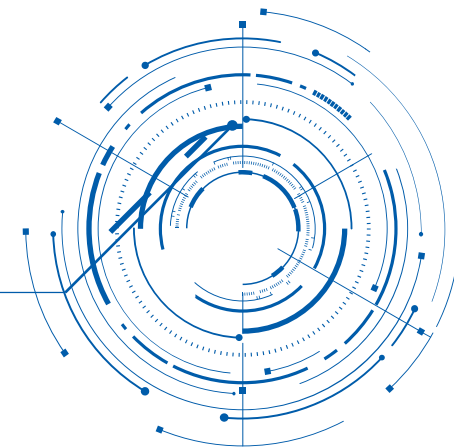
Medicamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Asciminibe	R\$ 259.211,15	R\$ 182.227,06	R\$ 153.526,32	R\$ 134.234,42	R\$ 120.073,55
Nilotinibe	R\$ 167.059,91	R\$ 69.863,87	R\$ 32.798,67	R\$ 15.397,84	R\$ 7.228,76
Dasatinibe (referência)	R\$ 173.662,96	R\$ 86.112,54	R\$ 47.537,98	R\$ 26.243,09	R\$ 14.487,36
Dasatinibe (genérico)	R\$ 112.880,95	R\$ 55.973,17	R\$ 30.899,69	R\$ 17.058,01	R\$ 9.416,79
Bosutinibe	R\$ 106.343,71	R\$ 39.222,95	R\$ 23.079,74	R\$ 15.845,24	R\$ 11.845,82

Tabela 6. Taxas de difusão utilizada na análise de cenário considerando a disponibilidade de bosutinibe

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Bosutinibe	33%	33%	33%	33%	33%
Nilotinibe	33%	33%	33%	33%	33%
Dasatinibe	33%	33%	33%	33%	33%
Cenário Projetado					
Asciminibe	10%	20%	30%	40%	50%
Bosutinibe	30%	27%	23%	20%	17%
Nilotinibe	30%	27%	23%	20%	17%
Dasatinibe	30%	27%	23%	20%	17%

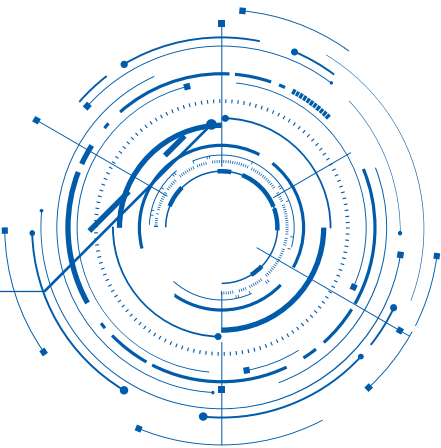
Fonte: Dossiê do demandante

Análise do Impacto orçamentário (AIO)



Resultados

- ✓ 513 pacientes elegíveis a asciminibe no primeiro ano, podendo chegar a 556 no quinto ano.
- ✓ No caso base, estimou-se que impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 22,9 milhões, incluindo todos os custos da doença.
- ✓ Ao considerar apenas os custos de medicamentos, o resultado totalizou R\$ 30,3 milhões (sem considerar custos evitados com a progressão da doença).
- ✓ Nos cenários com bosutinibe, o IO foi de R\$ 25,3 e R\$ 33,0 milhões.
- ✓ Os cenários calculados com o medicamento de menor preço registrado para dasatinibe genérico aumentaram o IO em 8-14%, atingindo o máximo de R\$ 35,4 milhões.
- ✓ A análise de sensibilidade demonstrou que os parâmetros epidemiológicos tiveram maior influência nos resultados (máximo de R\$ 28,5 milhões no caso base e R\$ 34,8 milhões no cenário com custo de medicamentos).



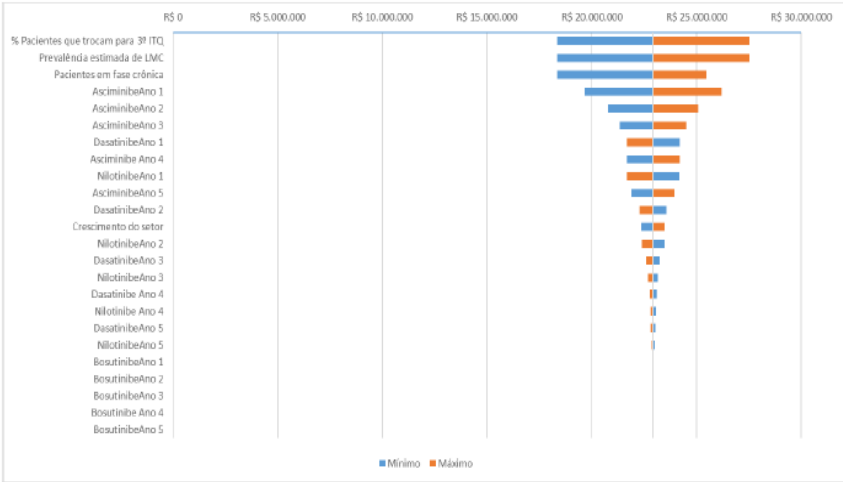
Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Resultados

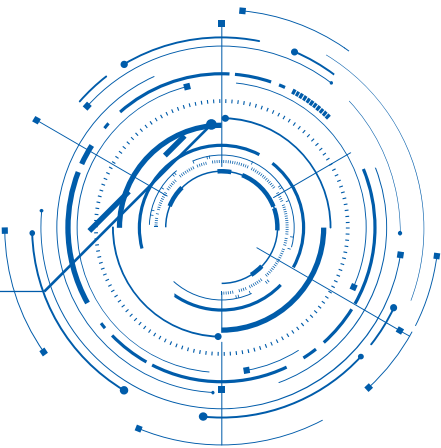
Tabela 8. Impacto orçamentário no caso base

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Nilotinibe	R\$ 48.612.420	R\$ 23.976.203	R\$ 12.698.375	R\$ 7.597.439	R\$ 5.270.507
Dasatinibe	R\$ 48.893.360	R\$ 27.779.432	R\$ 16.383.123	R\$ 10.366.446	R\$ 7.177.910
Total	R\$ 97.505.780	R\$ 51.755.635	R\$ 29.081.498	R\$ 17.963.885	R\$ 12.448.417
Cenário Projetado					
Asciminibe	R\$ 12.670.288	R\$ 9.622.653	R\$ 8.422.026	R\$ 7.968.739	R\$ 7.969.799
Nilotinibe	R\$ 43.751.178	R\$ 21.480.488	R\$ 11.181.987	R\$ 6.414.070	R\$ 4.123.852
Dasatinibe	R\$ 44.004.024	R\$ 24.902.827	R\$ 14.489.441	R\$ 8.881.502	R\$ 5.794.078
Total	R\$ 100.425.491	R\$ 56.005.968	R\$ 34.093.454	R\$ 23.264.311	R\$ 17.887.729
IO anual	R\$ 2.919.710	R\$ 4.250.333	R\$ 5.011.956	R\$ 5.300.426	R\$ 5.439.313
IO acumulado	R\$ 2.919.710	R\$ 7.170.043	R\$ 12.181.999	R\$ 17.482.425	R\$ 22.921.737

Notas: IO: impacto orçamentário.



Fonte: Dossiê do demandante

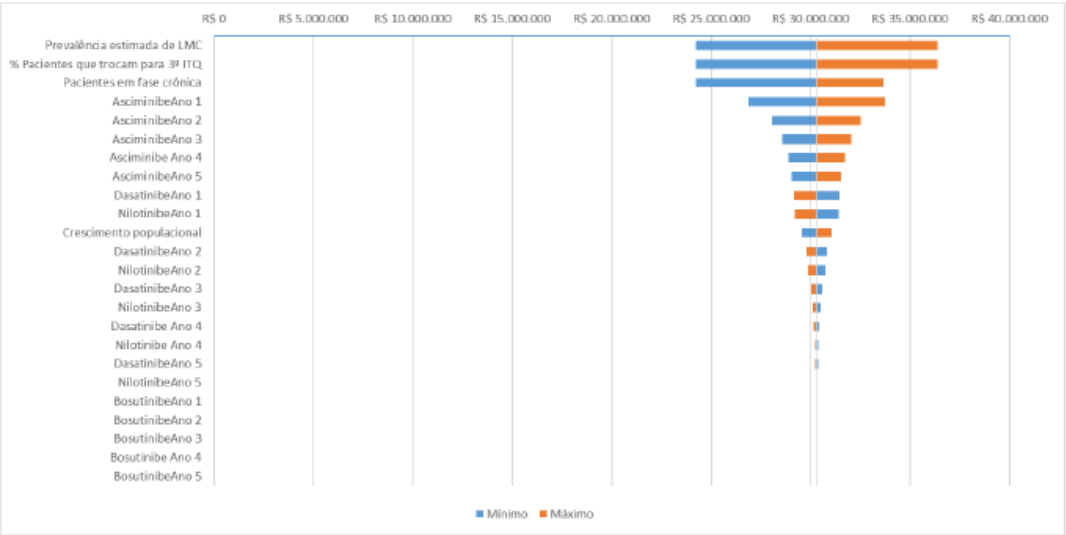


Análise do Impacto orçamentário (AIO)

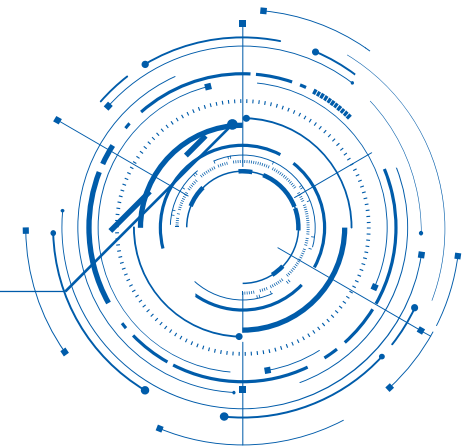
Tabela 9. Impacto orçamentário na análise de cenário considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Nilotinibe	R\$ 42.847.154	R\$ 18.784.042	R\$ 9.657.081	R\$ 5.389.228	R\$ 3.402.901
Dasatinibe	R\$ 44.540.689	R\$ 22.985.674	R\$ 13.556.467	R\$ 8.368.642	R\$ 5.522.606
Total	R\$ 87.387.842	R\$ 41.769.716	R\$ 23.213.547	R\$ 13.757.870	R\$ 8.925.506
Cenário Projetado					
Asciminibe	R\$ 13.296.380	R\$ 9.884.612	R\$ 9.074.891	R\$ 8.899.875	R\$ 9.136.362
Nilotinibe	R\$ 38.562.438	R\$ 16.819.086	R\$ 8.478.578	R\$ 4.489.210	R\$ 2.539.333
Dasatinibe	R\$ 40.086.620	R\$ 20.597.134	R\$ 11.972.627	R\$ 7.135.189	R\$ 4.385.052
Total	R\$ 91.945.438	R\$ 47.300.833	R\$ 29.526.096	R\$ 20.524.273	R\$ 16.060.747
IO anual	R\$ 4.557.595	R\$ 5.531.117	R\$ 6.312.549	R\$ 6.766.402	R\$ 7.135.241
IO acumulado	R\$ 4.557.595	R\$ 10.088.712	R\$ 16.401.261	R\$ 23.167.664	R\$ 30.302.905

Notas: IO: impacto orçamentário.



Fonte: Dossiê do demandante



Análise do Impacto orçamentário (AIO)

Tabela 10. Impacto orçamentário na análise de cenário considerando a disponibilidade de bosutinibe (custos totais)

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Bosutinibe	R\$ 23.121.187	R\$ 10.052.778	R\$ 6.403.829	R\$ 4.881.960	R\$ 4.039.967
Nilotinibe	R\$ 32.408.280	R\$ 15.984.135	R\$ 8.465.583	R\$ 5.064.959	R\$ 3.513.671
Dasatinibe	R\$ 32.595.574	R\$ 18.519.621	R\$ 10.922.082	R\$ 6.910.964	R\$ 4.785.273
Total	R\$ 88.125.040	R\$ 44.556.535	R\$ 25.791.494	R\$ 16.857.883	R\$ 12.338.912
Cenário Projetado					
Asciminibe	R\$ 12.670.288	R\$ 9.622.653	R\$ 8.422.026	R\$ 7.968.739	R\$ 7.969.799
Bosutinibe	R\$ 20.809.068	R\$ 9.000.844	R\$ 5.648.907	R\$ 4.197.050	R\$ 3.345.572
Nilotinibe	R\$ 29.167.452	R\$ 14.320.325	R\$ 7.454.658	R\$ 4.276.047	R\$ 2.749.235
Dasatinibe	R\$ 29.336.016	R\$ 16.601.885	R\$ 9.659.628	R\$ 5.921.002	R\$ 3.862.719
Total	R\$ 91.982.824	R\$ 49.545.707	R\$ 31.185.219	R\$ 22.362.837	R\$ 17.927.324
IO anual	R\$ 3.857.784	R\$ 4.989.172	R\$ 5.393.724	R\$ 5.504.953	R\$ 5.588.413
IO acumulado	R\$ 3.857.784	R\$ 8.846.957	R\$ 14.240.681	R\$ 19.745.634	R\$ 25.334.047

Notas: IO: impacto orçamentário

Tabela 11. Impacto orçamentário na análise de cenário considerando a disponibilidade de bosutinibe (apenas custos de medicamentos)

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Bosutinibe	R\$ 17.400.190	R\$ 6.769.229	R\$ 4.264.580	R\$ 3.167.000	R\$ 2.576.579
Nilotinibe	R\$ 27.334.702	R\$ 11.983.438	R\$ 6.160.816	R\$ 3.438.103	R\$ 2.170.909
Dasatinibe	R\$ 28.415.110	R\$ 14.663.906	R\$ 8.648.463	R\$ 5.338.846	R\$ 3.523.193
Total	R\$ 73.150.002	R\$ 33.416.572	R\$ 19.073.858	R\$ 11.943.950	R\$ 8.270.682
Cenário Projetado					
Asciminibe	R\$ 12.723.805	R\$ 9.458.957	R\$ 8.684.105	R\$ 8.516.625	R\$ 8.742.929
Bosutinibe	R\$ 15.660.171	R\$ 6.057.158	R\$ 3.753.441	R\$ 2.706.472	R\$ 2.108.354
Nilotinibe	R\$ 24.601.232	R\$ 10.729.878	R\$ 5.408.980	R\$ 2.863.929	R\$ 1.619.989
Dasatinibe	R\$ 25.573.599	R\$ 13.140.116	R\$ 7.638.039	R\$ 4.551.954	R\$ 2.797.481
Total	R\$ 78.558.808	R\$ 39.386.109	R\$ 25.484.565	R\$ 18.638.980	R\$ 15.268.753
IO anual	R\$ 5.408.805	R\$ 5.969.537	R\$ 6.410.706	R\$ 6.695.030	R\$ 6.998.071
IO acumulado	R\$ 5.408.805	R\$ 11.378.342	R\$ 17.789.048	R\$ 24.484.078	R\$ 31.482.150

Notas: IO: impacto orçamentário

Análise do Impacto orçamentário (AIO)

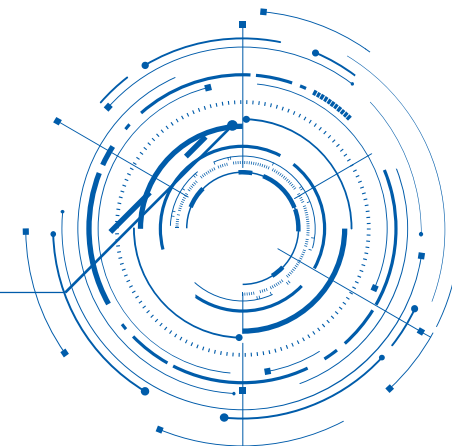


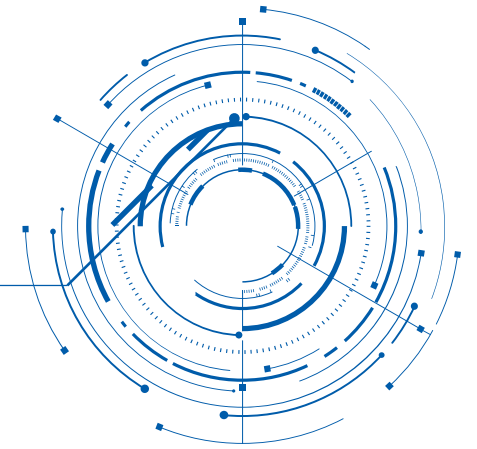
Tabela 12. Resultados da análise de cenário com dasatinibe genérico

Cenário	IO em 5 anos com genérico	IO em 5 anos sem genérico
Caso base (todos os custos)	R\$ 26.454.197	R\$ 22.921.737
Caso base com bosutinibe	R\$ 27.689.020	R\$ 25.334.047
Apenas custo de medicamentos	R\$ 34.082.012	R\$ 30.302.905
Apenas custos de medicamentos com bosutinibe	R\$ 35.418.260	R\$ 32.898.855

Notas: IO: impacto orçamentário.

Análise crítica da AIO: conduzida dentro dos requisitos e métodos apropriados (recomendados), no entanto, o cálculo da população elegível deveria se basear na demanda aferida (consumo de nilotinibe e dasatinibe no SSS). O IO incremental estimado em cinco anos seria um pouco superior a R\$ 30 milhões com a incorporação do asciminibe, sendo que na análise de sensibilidade, tal IOI, poderia atingir R\$ 35,4 milhões.

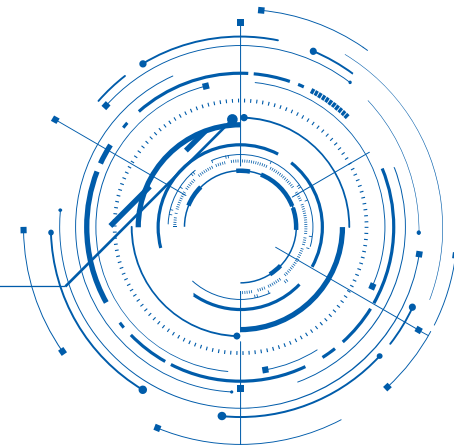
Avaliação econômica



Considerações e premissas

- ✓ O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU), na perspectiva do SSS, empregando um modelo de sobrevida particionado, que comparou asciminibe a nilotinibe e dasatinibe em pacientes adultos com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQ. O bosutinibe (controle no estudo ASCEMBL), foi o comparador em uma análise de cenário, pois é registrado no Brasil para LMC e estava em avaliação para incorporação ao Rol da ANS durante o desenvolvimento do dossiê.
- ✓ Foram considerados estados de saúde que representam as fases da doença, duração do tratamento e possível TCTH.
- ✓ Parâmetros de eficácia, segurança e duração do tratamento foram extraídos do estudo ASCEMBL e MAIC apresentadas no PTC.
- ✓ Foram considerados custos médicos diretos relacionados aos medicamentos, monitoramento, manejo da doença, eventos adversos, TCTH e fim de vida.
- ✓ As utilidades foram extraídas do estudo ASCEMBL para os estados de saúde e complementadas por parâmetros disponíveis na literatura.

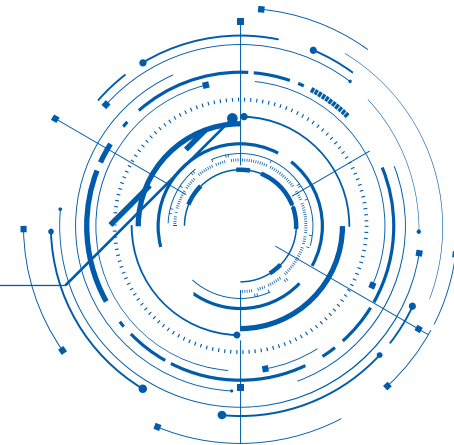
Avaliação econômica



Considerações e premissas

- ✓ Foi adotado horizonte temporal “*lifetime*” em 30 anos, considerando-se que a idade média dos pacientes no recrutamento do estudo ASCEMBL foi de 52 anos.
- ✓ Foram empregados ciclos mensais (30,4 dias, calculados como $365,25 \text{ dias} / 12$), considerado ideal para captura de alterações significativas no curso da LMC. Devido à curta duração, não foi realizada correção de meio-ciclo.
- ✓ Aplicada taxa de desconto de 5% para os desfechos de custo e efetividade.
- ✓ O modelo de sobrevida particionado em Microsoft Excel®, baseou-se em uma revisão das ACE já realizadas em LMC pelo NICE, adaptado para a perspectiva do SSS brasileiro.
- ✓ Anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ) foram a medida de efetividade.
- ✓ Os custos incluíram custos médicos diretos (medicamentos, monitoramento, progressão da doença, manejo de eventos adversos, TCTH e fim de vida).
- ✓ Os resultados foram expressos pela razão de custo-utilidade incremental (RCUI).

Avaliação econômica



Considerações e premissas

- ✓ O modelo foi aplicado a partir de quatro estados de saúde:
- ✓ 1) fase crônica em tratamento;
- ✓ 2) fase crônica sem tratamento;
- ✓ 3) fase acelerada;
- ✓ 4) fase blástica.
- ✓ Foram incluídos dois submodelos que consideram o encaminhamento para TCTH alogênico em fase crônica e após progressão, sendo cada um deles subdivididos de acordo com a ocorrência da recidiva da doença.
- ✓ Todos os pacientes entram no modelo no estado “Fase crônica em tratamento de 3L”.
- ✓ Todos os estados de saúde podem progredir para a morte.
- ✓ Em caso de descontinuação, migram para o estado “Fase crônica sem tratamento”, onde permanecem até a progressão da doença ou morte. A progressão da doença foi através dos estados “Fase acelerada” e “Crise blástica”.

Avaliação econômica

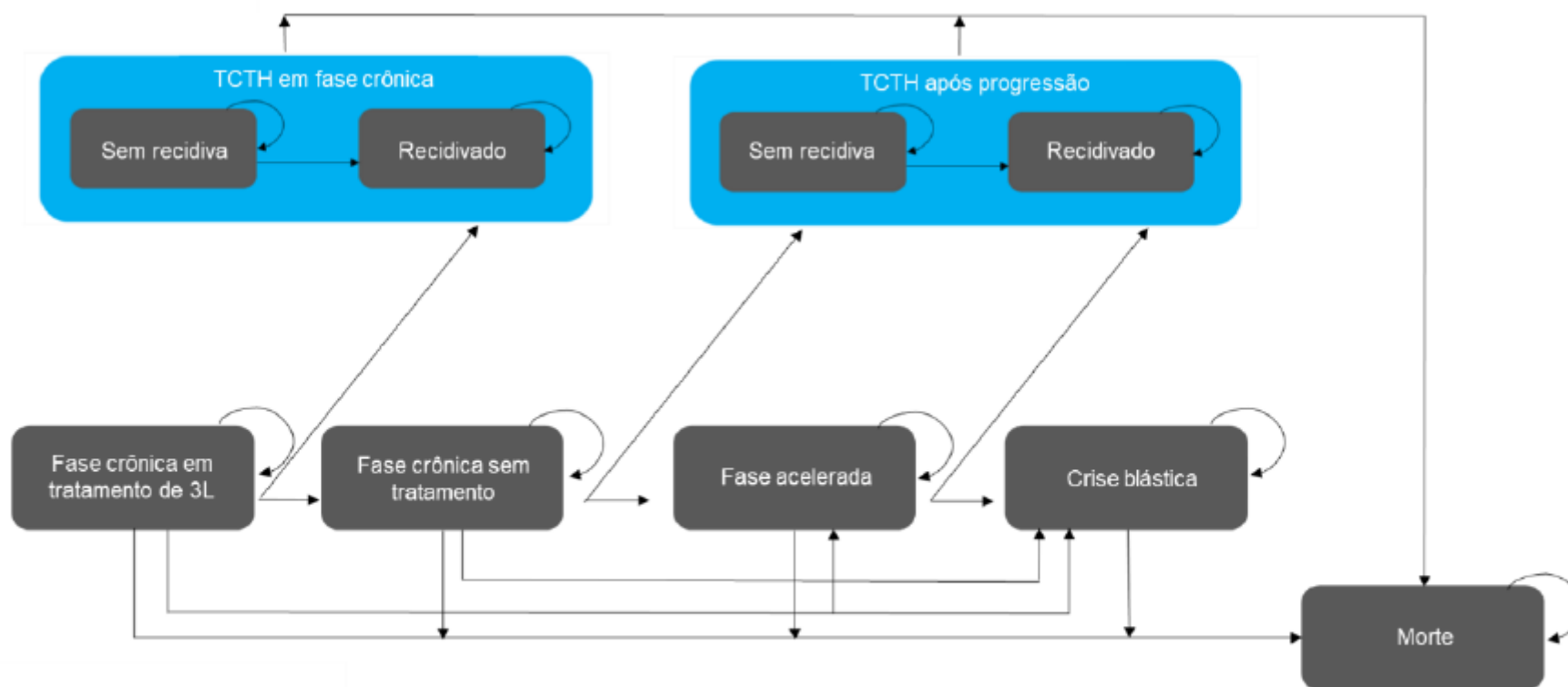
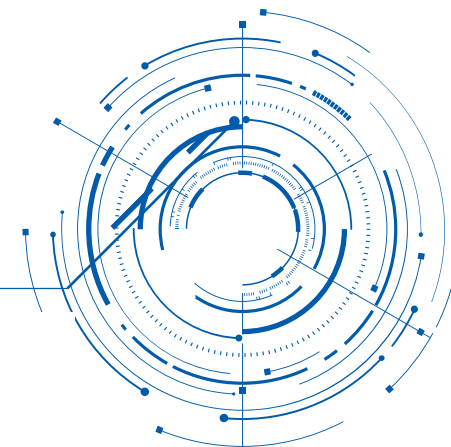


Figura 1. Estrutura do modelo de custo-efetividade

Notas: TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; 3L: terceira linha de tratamento.

Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica

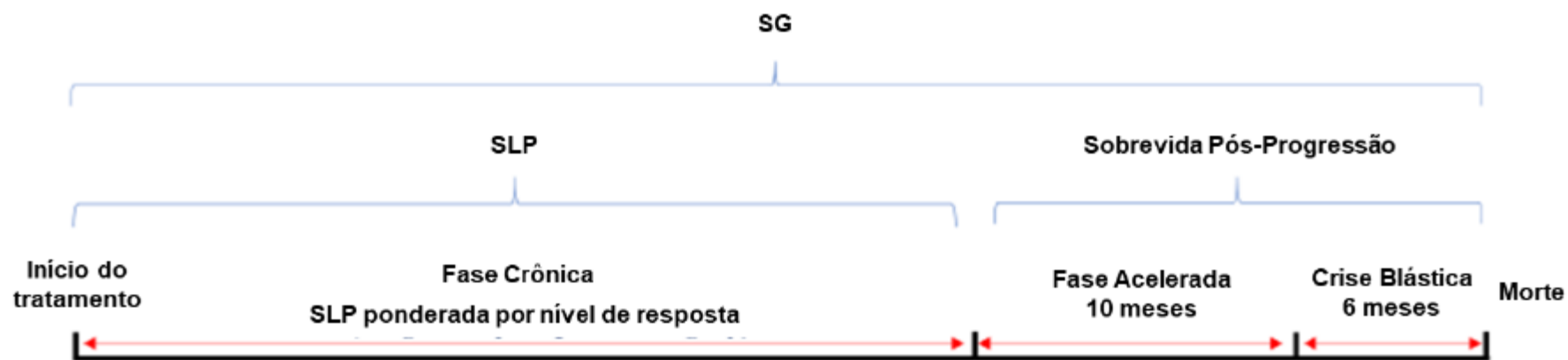
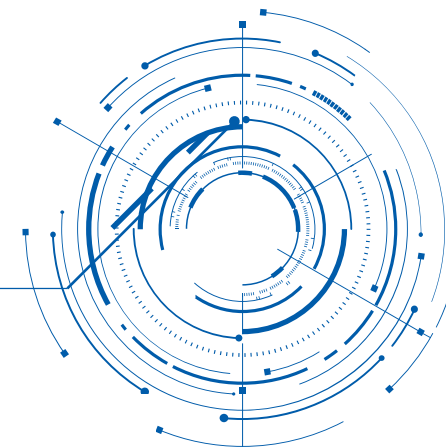
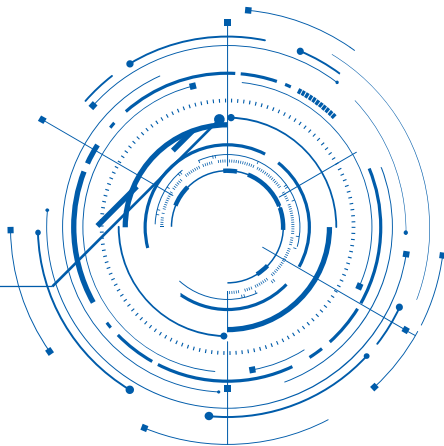


Figura 6. Modelo de tempo gasto em cada estado de saúde

Notas: SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Adaptado de NICE (13)



Avaliação econômica

Tabela 5. Taxa de resposta aplicadas ao modelo (asciminibe *versus* nilotinibe e dasatinibe)

% em 12 meses	Asciminibe vs. nilotinibe ou dasatinibe (MAIC) ¹	Nilotinibe ou dasatinibe (MAIC) ¹
RCC	62,63%	30,90%
RCP	3,05%*	9,89%*
RHC	20,02%*	34,53%*
SR	14,30%*	24,67%*

Notas: MAIC: comparação indireta ajustada por correspondência; RCC: resposta citogenética completa; RCP: resposta citogenética parcial; RHC: resposta hematológica completa; SR: sem resposta

*Calculado a partir da distribuição média apresentada na Tabela 4.

¹Atallah *et al.*, 2023 (10).

Avaliação econômica

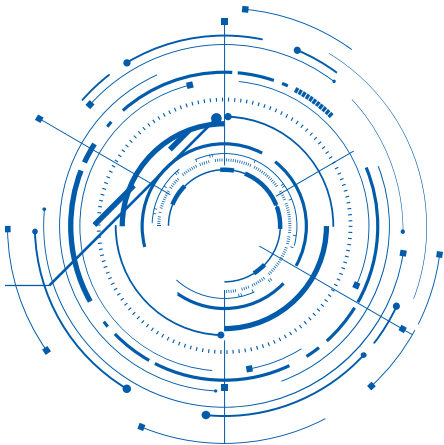
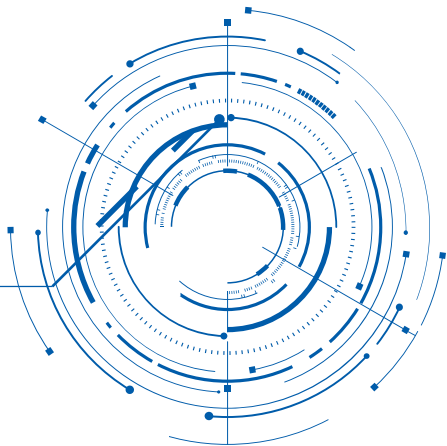


Tabela 6. Eventos adversos inseridos no modelo

	Asciminibe ¹	Bosutinibe ¹	Nilotinibe ²	Dasatinibe ³
Anemia	1,3%	3,9%		
Aumento de alanina aminotransferase	0,6%	14,5%	8,0%	
Aumento de aspartato aminotransferase	1,9%	6,6%		
Aumento de bilirrubina			8,0%	
Aumento de lipase	3,8%	5,3%	25,0%	
Diarreia		10,5%		
Hiperglicemia			13,0%	
Hipermagnesemia			11,0%	
Hipertensão	6,4%	3,9%		
Hipocalcemia			10,0%	
Hipofosfatemia	0,6%	3,9%	13,0%	
Neutropenia	18,6%	14,5%	23,0%	
Trombocitopenia	22,4%	9,2%	28,0%	58,3%*

Notas: ¹Eventos graves ocorridos em ≥2% dos pacientes de qualquer braço (Hocchaus *et al.*, 2023 (3)); ²Eventos graves ocorridos na coorte em fase crônica (Giles *et al.*, 2010 (8)); ³Eventos graves ocorridos na coorte em terceira linha de tratamento (Tan *et al.*, 2019 (17)).

*Os eventos hematológicos reportados no estudo foram considerados como trombocitopenia.



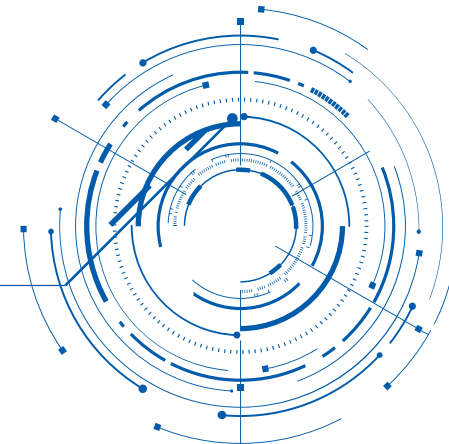
Avaliação econômica

Tabela 7. Utilidades extraídas do ASCEMBL

	ASCSEMBL: por medicamento		ASCSEMBL: em/fora de tratamento	ASCSEMBL: por medicamento e em/fora de tratamento	
	Asciminibe	Bosutinibe	NA	Asciminibe	Bosutinibe
FC em tratamento	0,8516	0,8362	0,8533	0,8506	0,8561
FC sem tratamento	0,8516	0,8362	0,8344	0,8526	0,8162

Notas: NA: não aplicável; FC: fase crônica.

Fonte: Dossiê do demandante



Avaliação econômica

Tabela 8. Utilidades publicadas na literatura

	Szabo et al.¹	NICE²
FC em tratamento	0,910	-
FC sem tratamento	0,720	-
FA	0,660	-
CB	0,385	-
TCTH em FC (livre de recaída)	-	0,710
TCTH em FC (recaída)	-	0,590
TCTH após progressão (livre de recaída)	-	0,710
TCTH após progressão (recaída)	-	0,590

Notas: NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; FC: fase crônica; FA: fase acelerada; CB: crise blástica; TCTH:

Avaliação econômica

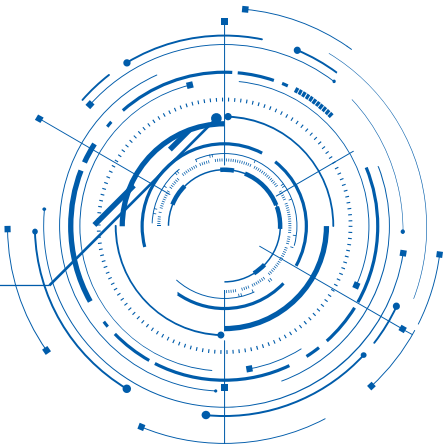


Tabela 9. Decréscimo de utilidades para eventos adversos inseridos no modelo

Evento adverso	Utilidade	Referência
Anemia	-0,09	Beusterien <i>et al.</i> , 2010 ²
Artralgia	-0,05	NICE, 2016 ¹
Aumento de alanina aminotransferase	-0,05	NICE, 2016 ¹
Aumento de aspartato aminotransferase	-0,05	NICE, 2016 ¹
Aumento de bilirrubina	-0,05	NICE, 2016 ¹
Aumento de lipase	-0,05	NICE, 2016 ¹
Cefaleia	-0,05	NICE, 2016 ¹
Constipação	-0,09	Nafees <i>et al.</i> 2008 ⁴
Diarreia	-0,18	Stein <i>et al.</i> , 2017 ³
Dor abdominal	-0,05	NICE, 2016 ¹
Dor nas extremidades	-0,11	Beusterien <i>et al.</i> , 2010 ²
Fadiga	-0,07	Nafees <i>et al.</i> 2008 ⁴
Hiperglicemia	-0,05	NICE, 2016 ¹
Hipermagnesemia	-0,05	NICE, 2016 ¹
Hipertensão	-0,05	NICE, 2016 ¹
Hipocalcemia	-0,05	NICE, 2016 ¹
Hipofosfatemia	-0,05	NICE, 2016 ¹
Neutropenia	-0,09	Nafees <i>et al.</i> 2008 ⁴
Rash	-0,05	NICE, 2016 ¹
Ressecamento da pele	-0,05	NICE, 2016 ¹
Trombocitopenia	-0,05	NICE, 2016 ¹

Notas: ¹NICE, 2016 (23); ²Bausterien *et al.*, 2010 (24); ³Stein *et al.*, 2017 (25); ⁴Nafees *et al.*, 2008 (26).

Avaliação econômica

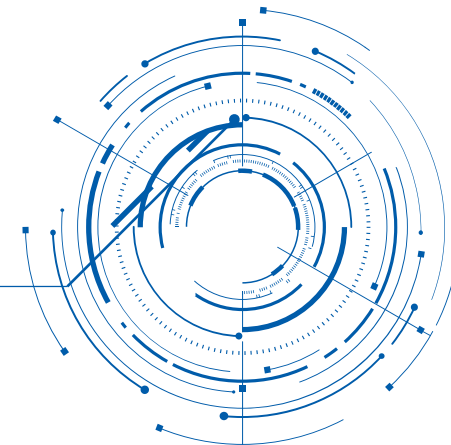
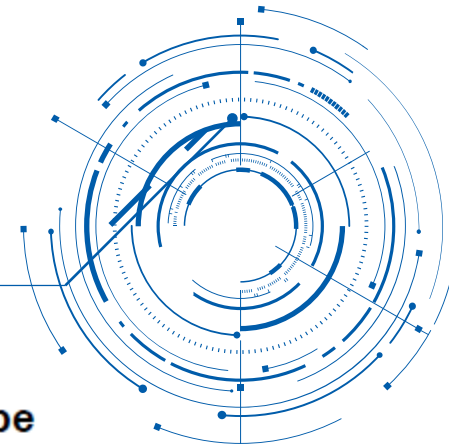


Tabela 10. Preços Fábrica dos medicamentos

Medicamento	Apresentação	PF ICMS 18%
Asciminibe (Scemblix™)	CP 40 mg x 60	R\$ 27.229,09
Nilotinibe (Tasigna®)	CAP 200 mg x 112	R\$ 16.783,1*
Dasatinibe (Sprycel®)	CP 100 mg x 30	R\$ 17420,58
Dasatinibe (Ladizac®)	CP 100 mg x 30	R\$ 17.236,18
Dasatinibe (Zevuxa®)	CP 100 mg x 30	R\$ 17.420,59
Dasatinibe monoidratado	CP 100 mg x 30	R\$ 11.323,38
Bosutinibe (Bosulif®)	CP 500 mg x 30	R\$ 15.518,24

Notas: *PF sem impostos; posto que o medicamento é desonerado.

PF: preço fábrica; ICMS: Imposto sob Circulação de Serviços e Mercadorias; CP: comprimido; CAP: cápsula.

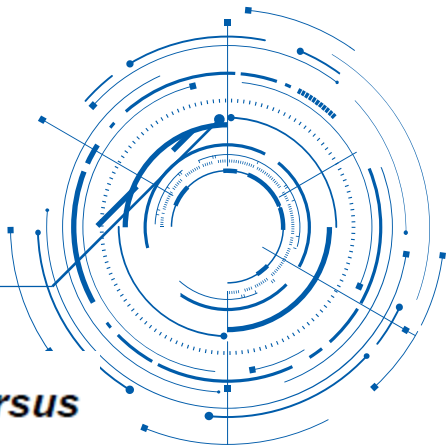


Avaliação econômica

Tabela 22. Resultados da análise de custo-utilidade de asciminibe *versus* nilotinibe e dasatinibe

Medicamento	AVAQ	Custo	RCUI
Asciminibe	8,26	R\$ 1.158.358	-
Nilotinibe	6,36	R\$ 480.643	-
Incremental	1,90	R\$ 677.716	R\$ 357.195/AVAQ
Asciminibe	8,26	R\$ 1.178.609	-
Dasatinibe	6,44	R\$ 535.315	-
Incremental	1,82	R\$ 643.294	R\$ 354.324/AVAQ

Notas: AVAQ: ano de vida ajustado à qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

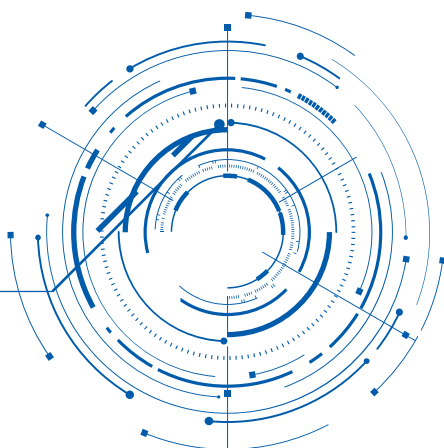


Avaliação econômica

Tabela 23. Custo incremental por categoria de custos na comparação entre asciminibe *versus* nilotinibe e dasatinibe

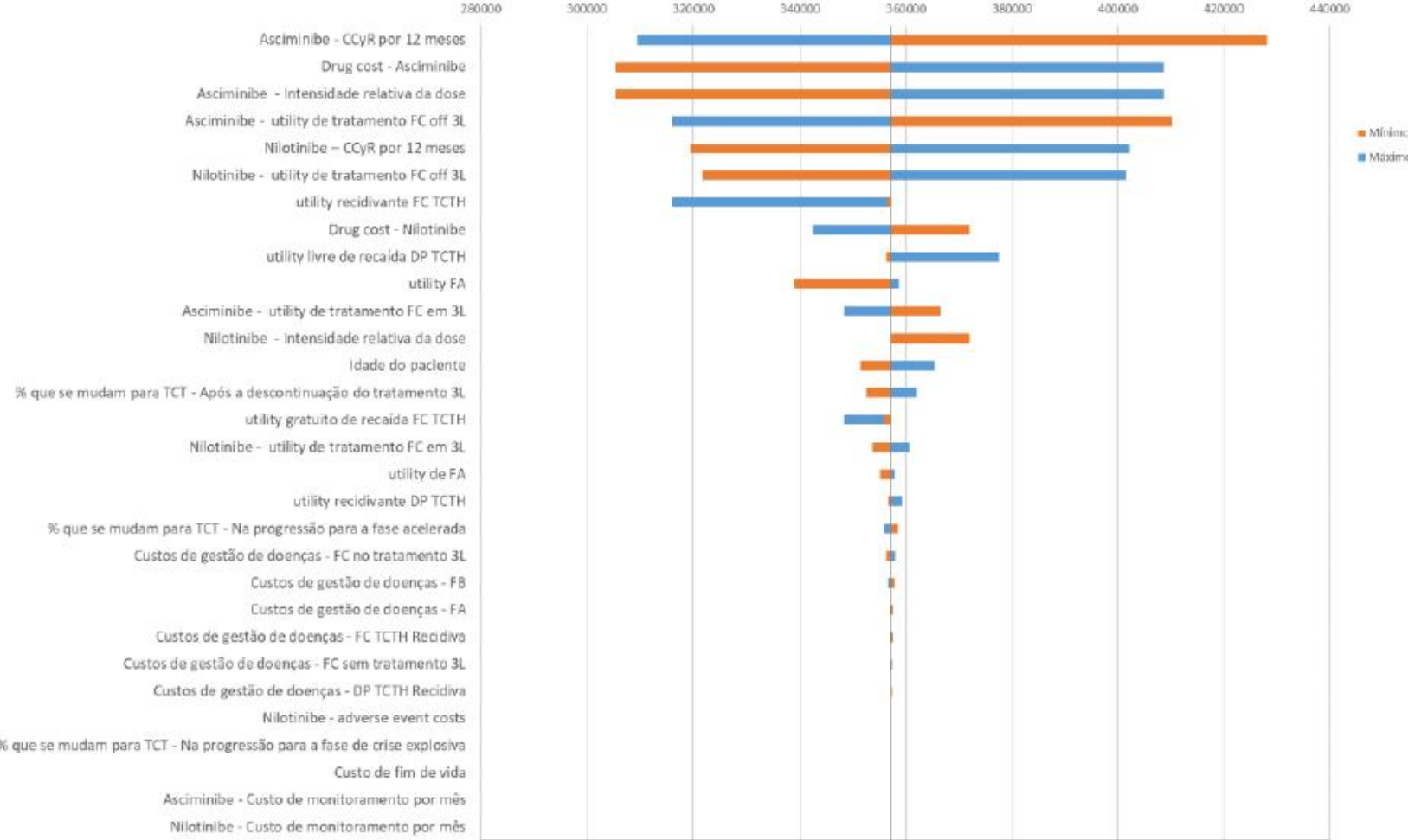
Parâmetros de custo	Asciminibe vs. nilotinibe	Asciminibe vs. dasatinibe
Medicamentos	+ R\$ 696.995	+ R\$ 659.829
Monitoramento	+ R\$ 43	+ R\$ 673
Eventos adversos	- R\$ 1.226	- R\$ 134
Manejo da doença e progressão	- R\$ 8.604	- R\$ 8.060
TCTH	- R\$ 8.473	- R\$ 8.001
Fim de vida	- R\$ 1.019	- R\$ 1.013

Notas: TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas



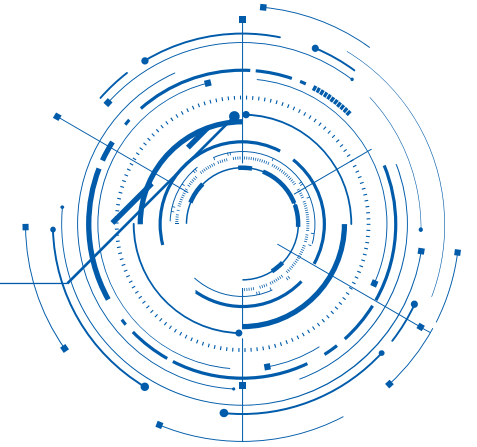
Análise de sensibilidade univariada

Avaliação econômica



Fonte: Dossiê do demandante

Avaliação econômica



- ✓ A análise de sensibilidade probabilística para as duas comparações demonstrou que mais de 98% das simulações estavam no quadrante de maior custo e maior efetividade.
- ✓ As RCUIs médias para a comparação *versus* nilotinibe e dasatinibe foram de R\$ 344.648,00/AVAQ e R\$ 354.180,00/AVAQ, respectivamente

Avaliação econômica

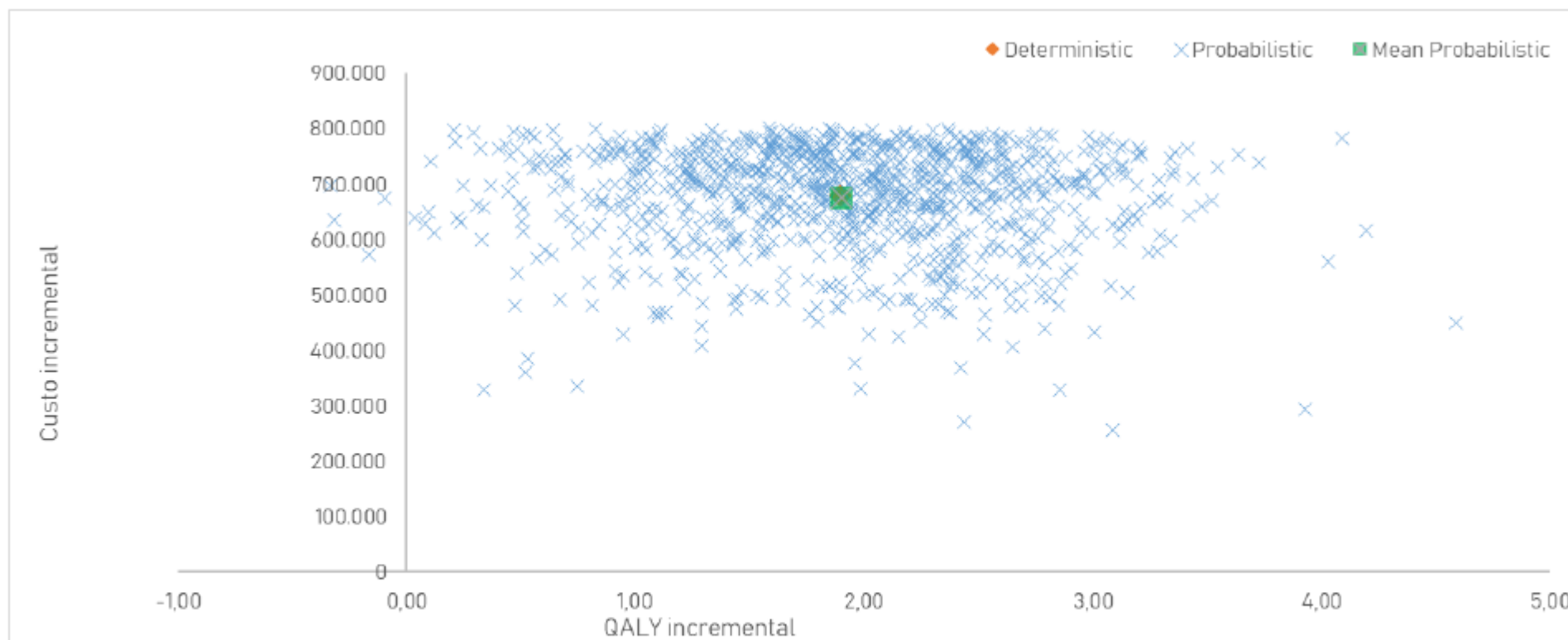
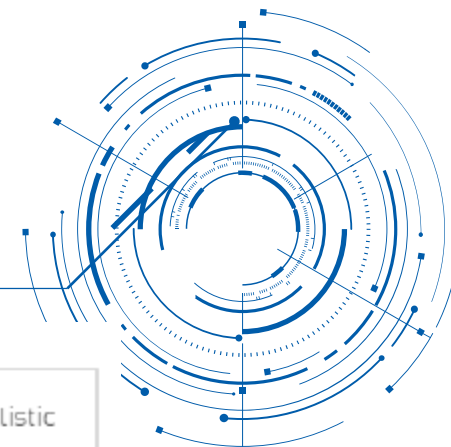


Figura 17. Análise de sensibilidade probabilística de asciminibe *versus* nilotinibe

Notas: QALY: ano de vida ajustado à qualidade.

Avaliação econômica

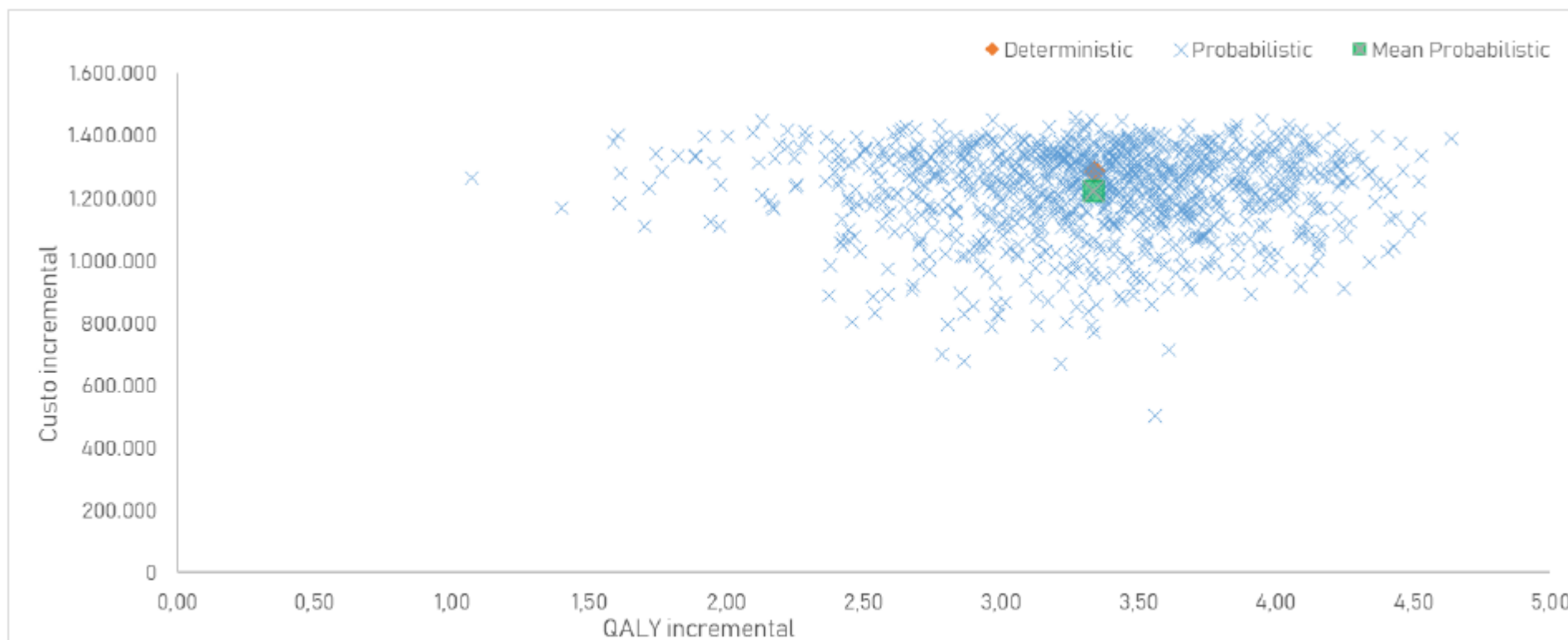
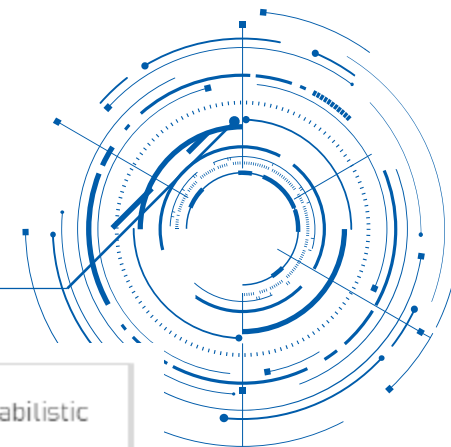
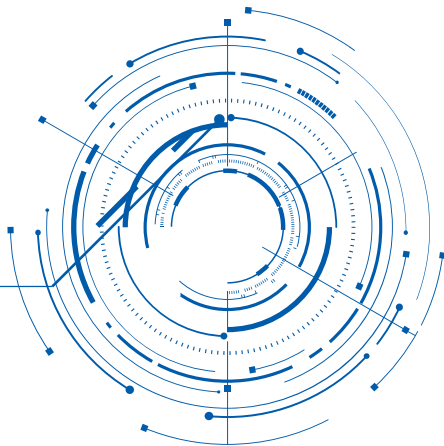


Figura 18. Análise de sensibilidade probabilística de asciminibe versus dasatinibe

Notas: QALY: ano de vida ajustado à qualidade.



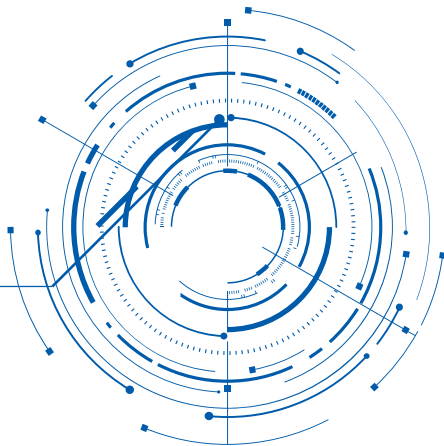
Avaliação econômica

Tabela 24. Resultado da análise de cenário de asciminibe *versus* bosutinibe

Medicamento	AVAQ	Custo	RCUI
Asciminibe	6,93	R\$ 1.690.788	-
Bosutinibe	3,59	R\$ 406.326	-
Incremental	3,34	R\$ 1.284.462	R\$ 384.614/AVAQ

AVAQ: ano de vida ajustado à qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: Dossiê do demandante



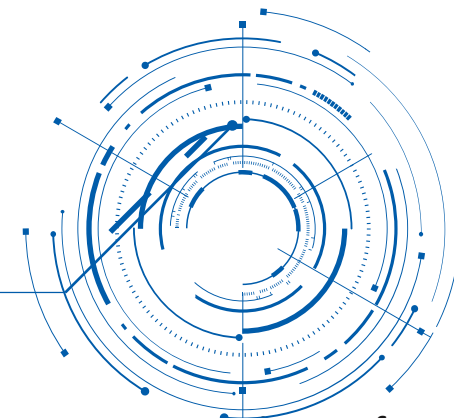
Avaliação econômica

Tabela 25. Resultado da análise de cenário de asciminibe *versus* dasatinibe genérico

Medicamento	AVAQ	Custo	RCUI
Asciminibe	8,26	R\$ 1.178.609	-
Dasatinibe genérico	6,44	R\$ 416.731	-
Incremental	1,82	R\$ 761.878	R\$ 419.640/AVAQ

AVAQ: ano de vida ajustado à qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Análise crítica da Avaliação Econômica



Pontos positivos

1. A avaliação econômica seguiu todas as normas, recomendações e premissas de uma ACU bem conduzida e bem apresentada, conforme as diretrizes atuais da ISPOR e NICE.
2. Os resultados são coerentes e consistentes com os cenários projetados.
3. As análises de sensibilidade, sobretudo as probabilísticas, demonstram muito bem a grande amplitude de possíveis variações nos resultados de RCUI.

Pontos negativos

1. O uso de sobrevida particionada neste caso (doença de curso crônico) não é o mais recomendado. O ideal seria o uso de Modelo de Markov ou Simulação (Série) de Eventos Discretos (SED) ou pelo menos a apresentação de comparação simulada com estes modelos. Este aspecto introduz viés analítico nos resultados, gerando incertezas.
2. AS utilidades foram extraídas de estudo onde os medicamentos incluídos no ROL da ANS para a LMC (comparadores ideais), não foram utilizados.

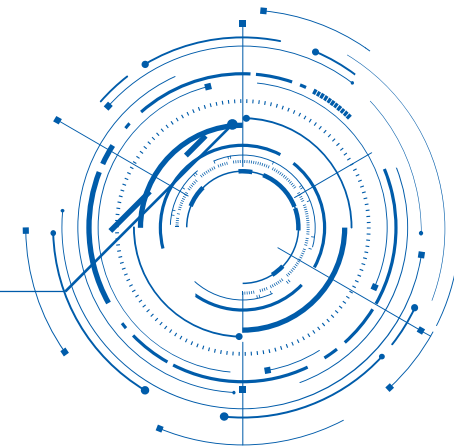
Recomendação



- ✓ Considerando-se a qualidade da certeza de evidência como de moderada a baixa no estudo apresentado (ASCEMBL).
- ✓ Considerando-se que não houve comparação direta do asciminibe com nilotinibe e dasatinibe ou imatinibe (cobertos no ROL da ANS), apesar de serem da mesma classe terapêutica e geração do comparador.
- ✓ Considerando-se que na AIO a população elegível foi estimada com base em dados epidemiológicos e não em demanda aferida.
- ✓ Considerando-se que na ACU, o modelo de sobrevida particionada na condição em questão não é o mais indicado, podendo gerar grande variações no resultado.

Sugere-se, no momento, a incorporação condicional da tecnologia avaliada

Recomendação



Condicionantes

- ✓ Redução de preço
- ✓ Simulação de AIO com população elegível estimada por demanda aferida
- ✓ Simulação de ACU com modelo de Markov ou SED.



Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

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

Universidade de São Paulo - USP

UAT 134

**ASCIMINIBE PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA CROMOSSOMO PHILADELPHIA POSITIVO, EM FASE CRÔNICA, PREVIAMENTE
TRATADOS COM DOIS OU MAIS INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE**

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

32ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

21/08/2024

- **Protocolo:** 2024.2.000196
- **Proponente:** NOVARTIS BIOCIENTIAS SA
- **Nº UAT:** 134
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Asciminibe
- **Indicação de uso:** tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica cromossomo philadelphia positivo, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** Dasatinibe e Nilotinibe

O uso de asciminibe (Scemblix™) é eficaz, efetivo e seguro para pacientes adultos com LMC Ph+ em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs, em comparação com os ITQs de segunda geração disponíveis na prática clínica ou aprovados no Brasil no âmbito da saúde suplementar?

P (população)	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs
I (intervenção)	Asciminibe
C (comparadores)	Inibidores de tirosina quinase (ITQs) usados como segunda geração disponíveis na prática clínica e disponíveis no rol da ANS para o tratamento em terceira linha.
O (desfecho)	Primários: Sobrevida global (SG); Sobrevida livre de progressão (SLP); Taxa de resposta molecular profunda. Secundários: Segurança: Eventos adversos; Taxa de resposta citogenética completa(RCC); Taxa de incidência cumulativa de resposta molecular maior (RMM).
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III, Estudos primários: ECRs de fase III. Na sua ausência dos estudos citados acima, poderão ser incluídos estudos observacionais comparados bem delineados com seguimento mínimo de um ano, especialmente para desfechos de segurança.

- ❑ O PROPONENTE incluiu em sua análise sete estudos, dos quais nenhum atendia aos critérios PICO ajustados pelos PARECERISTAS, especialmente em relação ao comparador.
- ❑ Na atualização da busca, os PARECERISTAS não encontraram estudos que atendessem aos critérios estabelecidos, ou seja, não identificaram estudos que respondessem integralmente a pergunta PICO.
- ❑ Entretanto, mesmo não tendo sido identificados estudos pelos PARECERISTAS, decidiu-se analisar detalhadamente o ensaio clínico e a revisão sistemática de comparações indiretas submetidos pelo PROPONENTE, em relação aos seus resultados e quanto ao risco de viés e certeza da evidência:

- ECR ASCSEMBL : Réa, 2021; Hochhaus, 2023

- Revisão sistemática com comparação indireta ajustada por matching (MAIC): Atallah, 2023

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Financiamento
Réa, 2021/ Hochhaus, 2023 ASCEMBL	Estudo multicêntrico internacional	ECR fase 3, aberto e controlado	pacientes com LMC-FC previamente tratados com ≥2 ITKs (n=233)	Asciminibe 40 mg duas vezes ao dia	Bosutinibe 500 mg uma vez ao dia	<u>Desfecho primário:</u> Taxa de resposta molecular maior (RMM) na semana 24 <u>Desfechos secundários:</u> taxa de resposta molecular maior em 96 semanas, taxa de resposta citogenética completa (RCC) em 96 semanas, , resposta molecular profunda, na 96 semanas, tempo até a falha do tratamento em 96 semanas, sobrevida livre de progressão (SLP) em 96 semanas, sobrevida global (SG) em 96 semanas, e segurança	Estudo patrocinado e financiado pela Novartis Pharmaceuticals Corporation

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Financiamento
Atallah, 2023	NA	Revisão sistemática com comparação indireta ajustada por por matching (MAIC)	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs (n=607)	Asciminibe: 20 mg ou 40 mg, via oral, duas vezes ao dia	Ponatinibe: 45 mg, via oral, uma vez ao dia; Nilotinibe: 400 mg, via oral, duas vezes ao dia; Dasatinibe: 100 mg, via oral, uma vez ao dia; Bosutinibe: 500 mg uma vez ao dia	Taxa de Resposta Molecular Maior (RMM): 6 e 12 meses Taxa de Resposta Citogenética Completa (RCC): 6 e 12 meses Tempo até a Resposta Molecular Maior: Comparado entre os tratamentos. Tempo até a Resposta Citogenética Completa: Comparado entre os tratamentos. Taxa de Descontinuação do Tratamento: Avaliada em relação a eventos adversos.	Estudo financiado pela Novartis Services Inc.

Desfechos	Hochhaus, 2023 [estudo ASCEMBL]
Resposta molecular maior (RMM)	A taxa de RMM em 96 semanas nos pacientes (população geral) tratados com asciminibe foi estatisticamente superior à dos tratados com bosutinibe (diferença de riscos 21,8 [10,6-33,0]).
Resposta citogenética completa (RCC)	Na semana 96, a taxa de RCC para os pacientes que não possuíam RCC na linha de base foi de 39,8% no grupo asciminibe e 16,1% no grupo bosutinibe. A diferença da taxa de RCC entre os grupos foi de 23,9%, com intervalo de confiança de 95% entre 10,3 e 37,4.
Resposta molecular profunda	Na semana 96, as taxas de resposta molecular profunda foram superiores no grupo tratado com asciminibe em comparação ao grupo tratado com bosutinibe: Taxa de resposta molecular 4 (RM4, BCR-ABL1IS $\leq 0,01\%$): 17,2% com asciminibe versus 10,5% com bosutinibe. Taxa de resposta molecular 4,5 (RM4,5, BCR-ABL1IS $\leq 0,0032\%$): 10,8% com asciminibe versus 5,3% com bosutinibe.
Tempo até a falha do tratamento	Até o final do período de acompanhamento de 96 semanas, uma menor proporção de pacientes tratados com asciminibe (51%) apresentou falha ao tratamento, em comparação aos pacientes tratados com bosutinibe (82,9%).

Desfechos	Hochhaus, 2023 [estudo ASCEMBL]
Sobrevida global	97,3% (IC 95% 92,9 – 99,0) com asciminibe e 98,6% (IC 95%, 90,2 – 99,8) com bosutinibe em 2 anos. Sem significância estatística.
Sobrevida livre de progressão	94,4% (IC 95%, 88,6 – 97,3) com asciminibe e 91,1% (IC 95%, 79,5 – 96,3) com bosutinibe em 2 anos. Sem significância estatística.
Qualidade de Vida	Foram aplicados quatro questionários, sendo que o PGIC-CML (impressão dos pacientes sobre a mudança nos sintomas da LMC) revelou que, até a semana 48, 47% dos pacientes no grupo asciminibe relataram melhora em seus sintomas, em comparação com 20% no grupo bosutinibe. Os pacientes tratados com asciminibe também relataram redução no impacto de suas atividades (redução de 6,5% no comprometimento, em comparação com 1,0% no grupo de bosutinibe).
Segurança	<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos graves: asciminibe (50,6%) em comparação aos pacientes tratados com bosutinibe (60,5%). Eventos adversos relacionados ao tratamento: pacientes tratados com asciminibe (63,5%) em comparação aos pacientes tratados com bosutinibe (88,2%). Eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo: 21,1% no grupo bosutinibe versus 5,8% no grupo asciminibe. <p>Os eventos mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento incluíram trombocitopenia (todos os graus, 3,2%; grau ≥ 3, 3,2%) com asciminibe e aumento da alanina aminotransferase (todos os graus, 5,3%; grau ≥ 3, 3,9%) com bosutinibe.</p>

Desfechos	Atallah et al., 2023
Resposta molecular maior (RMM)	<p><u>Asciminibe versus dasatinibe:</u> 27% nos pacientes tratados com asciminibe, em comparação a 21% nos pacientes tratados com dasatinibe em 6 meses. Razão de risco (RR) = 1,29 (IC de 95%: 0,57 a 2,93). Não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.</p>
Resposta citogenética completa (RCC)	<p><u>Asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe:</u> foi maior no grupo tratado com asciminibe (54%) em comparação aos grupos tratados com nilotinibe ou dasatinibe (15%) em 6 meses. Razão de risco (RR) = 3,57 (IC 95%: 1,42 - 8,98), indicando superioridade estatisticamente significativa do asciminibe.</p> <p>Em 12 meses, com taxa de RCC de 63% versus 31% nos grupos tratados com nilotinibe ou dasatinibe. RR=2,03 (IC 95% entre 1,12 - 3,67), demonstrando novamente a superioridade estatisticamente significativa do asciminibe.</p>

Risco de viés do ECR: Ferramenta RoB 2.

- Todos os desfechos sofreram penalização no domínio **viés devido a desvios da intervenção pretendida**; devido ao conhecimento das intervenções, alguns participantes podem ter ajustado seu comportamento, e é provável que esses desvios tenham influenciado os resultados, uma vez que a percepção da intervenção pode ter impactado a adesão e a resposta.
- O desfecho qualidade de vida (desfecho subjetivo) foi penalizado como alto risco de viés no domínio mensuração do desfecho.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	ASCEMBL -Taxa de resposta molecular maior	+	-	+	+	+	-
	ASCEMBL -Taxa de resposta citogenética completa	+	-	+	+	+	-
	ASCEMBL -Taxa de resposta molecular profunda	+	-	+	+	+	-
	ASCEMBL -Tempo até a falha do tratamento	+	-	+	+	+	-
	ASCEMBL -Sobrevida livre de progressão	+	-	+	+	+	-
	ASCEMBL -Sobrevida global	+	-	+	+	+	-
	ASCEMBL -Qualidade de vida	+	-	+	✗	+	✗
	ASCEMBL -Eventos adversos	+	-	+	+	+	-
		<div>Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.</div>					<div>Judgement ✗ High - Some concerns + Low</div>

- Risco de viés da RS (Atallah, 2023) : AMSTAR-2.

A revisão sistemática apresenta uma qualidade metodológica criticamente baixa por não apresentar 3 itens críticos da ferramenta AMSTAR-II, sendo eles:

- adequação da busca literária,
- avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e
- consideração do risco de viés na interpretação dos resultados.

Desta forma, a revisão sistemática apresenta sérias limitações metodológicas que comprometem a confiabilidade e a validade dos seus resultados e conclusões. Os resultados da revisão sistemática devem ser interpretados com cautela na utilização para a tomada de decisões clínicas.

Asciminibe para Tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs

Intervenção: asciminibe
Comparação: Bosutinibe

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Importância
	Asciminibe	Bosutinibe				
Taxa de resposta molecular maior (24 semanas)	25,5%	13,2%	diferença riscos 12,2% (2,19-22,30)	233 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Taxa de resposta molecular maior (96 semanas)	37,6%	15,8%	diferença riscos 21,8% (10,6-33,0)	233 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Taxa de resposta citogenética completa(96 semanas)	39.8%	16.1%	diferença riscos 23,9% (10,3-37,4)	233 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
			-			
Taxa de resposta molecular profunda (96 semanas)	RM4, BCR-ABL1IS ≤0,01%: 17,2% RM4,5, BCR-ABL1IS ≤0,0032%: 10,8%	RM4, BCR-ABL1IS ≤0,01%: 10,5% RM4,5, BCR-ABL1IS ≤0,0032%: 5,3%	-	233 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais: (95% CI)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Importância
	Asciminibe	Bosutinibe				
Sobrevida global (2 anos)	97,3% (IC 95% 92,9 – 99,0)	98,6% (IC 95%, 90,2 – 99,8)	-	233 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão (2 anos)	94,4% (IC 95%, 88,6 – 97,3)	91,1% (IC 95%, 79,5 – 96,3)	-	233 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos	Todos os graus: 140 (89,7%) Grau ≥3: 79 (50,6%)	Todos os graus: 73 (96,1%) Grau ≥3: 46 (60,5%)	-	233 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Qualidade de vida (48 semanas)	47% relataram melhoras	20% relataram melhoras	Redução de 6,5% no comprometimento das atividades, em comparação com 1,0% no grupo de bosutinibe	233 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Importância
	Asciminibe	Dasatinibe				
Intervenção: Asciminibe Comparação:Dasatinibe						
Taxa de resposta molecular maior (6 meses)	27%	21%	RR=1,29 IC 95% (0,57 - 2,93)	157 (1 ECR* + 2 estudos observacionais)**	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Intervenção: Asciminibe Comparação:Dasatinibe/Nilotinibe						
Taxa de resposta citogenética completa(6 meses)	54%	15%	RR= 3,57 IC 95% (1,42 - 8,98)	103 (1 ECR* + 2 estudos + 1 observacional)**	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Taxa de resposta citogenética completa(12 meses)	63%	31%	RR = 2,03 IC 95% (1,12 - 3,67)	103 (1 ECR* + 2 estudos + 1 observacional)***	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

- ❑ **Conitec, Brasil:** Ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)
- ❑ **CDA, Canadá:** A agência recomenda o reembolso do asciminibe por planos públicos de saúde, a serem prescritos por clínicos e especialistas. Porém, conforme avaliação econômica, a agência conclui que a tecnologia necessita de redução de preço.
- ❑ **NICE, Inglaterra:** O asciminibe foi recomendado para LMC Ph+ sem mutação T315I após ≥ 2 ITQs em adultos, desde que fornecido conforme acordo comercial. Apesar de incertezas, as estimativas de custo-efetividade provavelmente estão dentro do aceitável para o NHS.
- ❑ **PBS, Austrália:** O PBAC recomendou a listagem exigida pela autoridade de asciminibe para o tratamento de (I) pacientes com leucemia mieloide crônica positiva para cromossomo Filadélfia (Ph+ LMC) em fase crônica (FC) ou fase acelerada (FA), que já haviam sido previamente tratado com dois ou mais inibidores de tirosina quinase (TKIs); e (II) pacientes com Ph+ LMC em PC ou AP, que foram previamente tratados com um ou mais TKIs e abrigando a mutação T315I.

Dados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-utilidade
- **Comparadores:** dasatinibe (referência e genérico) e nilotinibe
- **Resultados (RCUI):**
 - Dasatinibe: R\$ 354.324/AVAQ
 - Dasatinibe referência: R\$ 419.640/AVAQ
 - Nilotinibe: R\$ 357.195/AVAQ

OBS.: O proponente apresentou análise comparativa com o bosutinibe, entretanto tal medicamento não consta no rol.

Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- Existem incertezas quanto à efetividade do asciminibe em relação aos comparadores dasatinibe e nilotinibe, devido às limitações das evidências científicas utilizadas. Essas limitações incluem a incerteza associada aos dados dos desfechos de eficácia provenientes de estimativas de análise indireta (MAIC), decorrentes do pequeno tamanho da amostra, dos amplos intervalos de confiança e das diferenças entre os estudos que não puderam ser ajustadas.
- Além disso, o uso de parâmetros substitutos para estimar a sobrevida e progressão da doença, bem como a ausência de dados de utilidade para os comparadores dasatinibe e nilotinibe, contribuem para a incerteza ao modelo.

AIO recalculada pelo PARECERISTA na planilha padrão da ANS

- **População alvo:** média anual de 514 pacientes
- **Comparadores:** dasatinibe (referência e genérico) e nilotinibe (CMED PF 18% e CMED PF 0%)
- **Difusão:** Evolução de 10% a 50% em cinco anos – média anual de 155 pacientes tratados com a tecnologia
- **Impacto orçamentário incremental:**
 - Cenário 1: dasa referência e nilo PF 0%: R\$ 89,0 milhões, com média anual de R\$ 17,8 milhões
 - Cenário 2: dasa genérico e nilo PF 0%: **R\$ 117,3 milhões**, com média anual de **R\$ 23,5 milhões**
 - Cenário 3: dasa referência e nilo PF 18%: **R\$ 70,6 milhões**, com média anual de **R\$ 14,1 milhões**
 - Cenário 4: dasa genérico e nilo PF 18%: R\$ 99,0 milhões, com média anual de R\$ 19,8 milhões

- ❑ O PROPONENTE incluiu em sua análise estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos na estratégia PICO. O principal ensaio clínico randomizado (ECR) utilizado foi o ASCSEMBL, que comparou a eficácia e segurança do asciminibe com o bosutinibe. No entanto, o bosutinibe não é um comparador relevante, pois não está incorporado ao Rol de Procedimentos.
- ❑ No ECR ASCSEMBL, a taxa de RMM em 96 semanas nos pacientes (população geral) tratados com asciminibe foi estatisticamente superior à dos tratados com bosutinibe.
- ❑ Revisão sistemática com comparação indireta (Atallah, 2023):
 - RMM: Asciminibe versus dasatinibe: Não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.
 - RCC: Asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe: superioridade estatisticamente significativa do asciminibe.
- ❑ A principal limitação da análise está relacionada à ausência de estudos que avaliem diretamente a eficácia e segurança do asciminibe em comparação aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração nilotinibe e dasatinibe. Esses medicamentos estão incorporados no sistema de saúde suplementar brasileiro para o tratamento de pacientes com LMC Ph+.
- ❑ Essa lacuna de evidências diretas compromete a capacidade de se avaliar adequadamente o benefício clínico adicional do asciminibe em relação às alternativas terapêuticas já disponíveis e incorporadas ao Rol para o tratamento de pacientes com LMC Ph+ em estágios mais avançados da doença.

- ❑ O estudo de custo-utilidade (ACU) elaborado pelo proponente mostrou que asciminibe apresentou maior efetividade, com custo incremental em relação aos seus comparadores, com RCU na ordem de R\$ 350 mil / R\$ 450 mil por AVAQ. Entretanto, há incertezas quanto a efetividade do asciminibe em relação aos comparadores, devido às limitações das evidências científicas utilizadas.
- ❑ No recálculo realizado pelos pareceristas, assim como no apresentado pelos proponentes, foi estimado um impacto orçamentário positivo com a disponibilização da tecnologia no rol. Estimou-se um impacto incremental médio anual variando de R\$ 14,1 milhões a R\$ 23,5 milhões, para o atendimento a uma população média anual de 514 pacientes.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

32ª Reunião Técnica da COSAÚDE**21/08/2024**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANO GONCALVES E SILVA	ICTR CURITIBA - PROPONENTE
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANDREIA BESSA	FEBRARARAS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRMGE
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	CAMILA PEPE	ORIGIN HEALTH
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
10	CARLA MARIA BOQUIMPANI DE MOURA FREITAS	HEMORIO / GRUPO ONCOCLÍNICAS
11	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
12	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
13	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
14	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
15	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
16	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
17	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR A SERVIÇO DA UNIDAS
19	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
20	FARADIBA SARQUIS SERPA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
21	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
22	FERNANDA LOU SANS MAGANO	CNS
23	FLAVIA C DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS

24	FLAVIA MAOLI MAGALHÃES DE OLIVEIRA	INSTITUTO CAMALEÃO
25	FLAVIA TANAKA	ANS
26	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
27	GUILHERME GEIB	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA
28	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA
29	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
30	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS
31	JEANE MACHADO	ANS
32	JOHNNY MARTINS	NOVARTIS
33	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH - AMB
34	JULIA SIMOES CORREA GALENDI	NATS UNIMED DO BRASIL
35	KAREN BEATRIZ TAVEIRA BARROS DUARTE	PROCON/MA - PROCONS BRASIL
36	KATIA BORGIA BARBOSA PAGNANO	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
37	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
38	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)
39	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
40	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
41	MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG ASSOCIAÇÃO FAMILIARES, AMIGOS E PORTADORES DE DOENÇAS GRAVES
42	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
43	MICHELINE MARIE MILWARD DE AZEVEDO MEINERS	ANAD/UNB
44	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
45	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
46	NATÁLIA CALDEIRA DE CARVALHO	MERCK
47	NINA VICTORIA MENEZES DE MELO DE OLIVEIRA	ABRALE - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA
48	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
49	ROBERTO DE OLIVEIRA VELLASCO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
50	ROGÉRIO HOEFLER	ROGÉRIO HOEFLER
51	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
52	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS

53	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
54	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC