

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

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

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

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

Porto Alegre - RS

Julho/2024

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	9
2. RESUMO EXECUTIVO	10
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	15
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	15
3.2. Tratamento recomendado	19
4. TECNOLOGIA	22
4.1. Descrição	22
4.2. Ficha técnica	23
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	25
5.1. Pergunta estruturada	25
5.2. Critérios de elegibilidade	27
5.3. Busca por evidências	28
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	40
5.5. Resultados	46
5.6 Discussão e conclusões	75
5.7 Elementos pós-texto	77
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	79
6.1 Métodos	80
6.2 Resultados	86
6.3 Discussão e conclusões	88
6.4 Elementos pós-texto	89
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	90
7.1 Métodos	91
7.2 Resultados	97
7.3 Discussão e conclusões	102
7.4 Elementos pós-texto	104
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	105
8.1 Avaliação por outras agências de ATS	105
8.2 Considerações sobre a implementação	106
8.3. Conclusões	106
9. REFERÊNCIAS	108
10. ANEXOS	0

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE	41
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.	42
Figura 3. Risco de viés do ECR incluído pelo PROPONENTE e analisado pelos PARECERISTAS	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento .	9
Quadro 2. Resumo executivo	10
Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia	23
Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	26
Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	27
Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA) .	28
Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	39
Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	40
Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA) ..	43
Quadro 10. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	45
Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE	47
Quadro 12. Características dos estudos incluídos pelo demandante e analisados pelo PARECERISTA.	50
Quadro 13. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos pelo PROPONENTE e analisados pelos PARECERISTAS	51
Quadro 14. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.	58
Quadro 15. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE	60
Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA - RoB-2.	64
Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA - AMSTAR-2.	67
Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE	70
Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA	73
Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões	75
Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto	77
Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.	80
Quadro 22. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE	86
Quadro 23. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE	87
Quadro 24. Componentes da discussão e conclusões	88
Quadro 25. Elementos pós-texto	89
Quadro 26. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	91
Quadro 27. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	95
Quadro 28. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.	96
Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.	96

Quadro 30. Resumo dos resultados da AIO	97
Quadro 31. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA) ..	98
Quadro 32. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA).....	100
Quadro 33. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)	101
Quadro 34. Componentes da discussão e das conclusões.....	102
Quadro 35. Elementos pós-texto	104
Quadro 36. Avaliação de outras agências de ATS	105

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do ASCIMINIBE, para PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA CROMOSSOMO PHILADELPHIA POSITIVO, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	PROPONENTE
2024.2.000196	UAT-134	Novartis Biociências S.A.

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
Cloridrato de asciminibe (Scemblix™)	
INDICAÇÃO	
Tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	
INTRODUÇÃO	
<p>A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença caracterizada pela proliferação anormal de células precursoras de glóbulos brancos na medula óssea, com produção excessiva de células maduras e imaturas. A LMC ocorre quando uma célula-tronco pluripotente sofre transformação maligna, resultando em mieloproliferação clonal. Inicialmente, a doença pode ser assintomática, mas gradualmente avança para uma fase mais agressiva conhecida como fase acelerada ou blástica, quando os sintomas se tornam mais graves.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
PROPONENTE	PARECERISTA
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 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 utilizados na prática clínica nesta situação, quais sejam dasatinibe e nilotinibe?
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
PROPONENTE	PARECERISTA
Foram incluídos um ensaio clínico randomizado de fase 3, denominado ASCEMBL, uma comparação indireta (MAIC) e dois estudos observacionais. No ASCEMBL, asciminibe demonstrou taxa de RMM em 96 semanas	O PROPONENTE incluiu em sua análise estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos na estratégia PICO, principalmente devido ao delineamento e falta de comparadores. O único ensaio clínico randomizado (ECR)

<p>superior a bosutinibe (diferença de 21,7%; IC 95%: 10,53-32,95) com menor incidência de eventos adversos graves (56,4% versus 68,4%) e menor taxa de descontinuação por eventos adversos (7,7% versus 26,3%). Na MAIC, asciminibe foi superior a nilotinibe/dasatinibe para taxa de RCC em 12 meses (63% versus 31%) e a ponatinibe para taxa de RMM em 12 meses (34% versus 23%). 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</p>	<p>utilizado foi o ASCEMBL, que comparou a eficácia e segurança do asciminibe com o bosutinibe. Este ITQ não foi considerado um comparador adequado, pois não consta no rol da ANS e também não é usado rotineiramente como opção de tratamento de pacientes com LMC no Brasil. Na análise dos PARECERISTAS, a qualidade da evidência para o desfecho qualidade de vida avaliado no ECR ASCEMBL apresentou alto risco de viés devido à ausência de cegamento, resultando em baixa certeza da evidência. Para os demais desfechos a certeza da evidência foi considerada moderada devido a desvios da intervenção pretendida.</p> <p>Em relação aos demais desfechos, a avaliação dos PARECERISTAS coincidiu com a do PROPONENTE.</p> <p>A fim de comparar a eficácia do asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe, o PROPONENTE incluiu uma revisão sistemática com comparação indireta ajustada por pareamento (Atallah et al., 2022). Nessa análise, os únicos desfechos relativos à comparação de asciminibe versus dasatinibe foram a resposta molecular maior e o tempo até a falha do tratamento, ambos sem diferença significativa entre os grupos. Para a comparação asciminibe versus nilotinibe, apenas o desfecho de descontinuação do tratamento foi analisado; para esse desfecho a avaliação foi prejudicada devido ao não atingimento da mediana de tempo de tratamento. Em relação à comparação asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe, apenas o desfecho de resposta citogenética completa foi avaliado, observando-se superioridade do asciminibe em relação aos demais inibidores de tirosina quinase.</p> <p>Não foram incluídos estudos adicionais a partir da busca conduzida pelo PARECERISTA.</p> <p>Os PARECERISTAS conduziram nova avaliação do risco de viés e da certeza da evidência pelo método GRADE, a partir dos estudos incluídos pelo solicitante.</p>
<p align="center">AVALIAÇÃO ECONÔMICA</p>	
<p>A avaliação econômica realizada pelo PROPONENTE foi completa, comparando os custos e os desfechos em saúde das tecnologias. Todavia, o asciminibe é indicado como terceira linha no</p>	

tratamento da LMC. Uma vez que somente foi comparado por meio de ensaio clínico com o bosutinibe, foi realizada avaliação econômica com este comparador. O PROPONENTE fez também comparações com nilotinibe e dasatinibe, que são ITQs de segunda geração, devido ao uso na prática clínica desses tanto em segunda e como em terceira linhas, após falha de imatinibe.

O estudo de custo-utilidade (ACU) mostrou que asciminibe apresentou maior efetividade, com custo incremental comparado ao nilotinibe (razão de custo-utilidade incremental [RCUI] R\$ 357.195 por ano de vida ajustado pela qualidade [AVAQ] ganho) e ao dasatinibe (RCUI R\$ 354.324 por AVAQ ganho), considerando a perspectiva da saúde suplementar. Entretanto, há incertezas quanto a 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.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>PROponente</i>	<i>PARECERISTA</i>
O PROPONENTE apresenta um modelo de análise de impacto orçamentário considerando apenas custos de aquisição medicamentos com um impacto incremental variando de R\$ 28.997.987 a R\$ 32.614.357 (dasatinibe genérico) no final de 5 anos, com uma média simples anual de R\$ 5.799.597 a R\$ 6.522.871 no período de 5 anos. A análise foi refeita com metodologia diversa.	Foi reconduzida a análise de impacto orçamentário. O novo modelo estima um impacto incremental variando de R\$ 70.647.643,56 a R\$ 117.316.332,54 no final de 5 anos, com uma média simples anual de R\$ 14.129.528,71 a R\$ 23.463.266,51 no período. Tal diferença se deve à metodologia diversa de composição do cálculo.

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

<i>PROponente</i>	<i>PARECERISTA</i>
<u>CDA, Canadá:</u> Em agosto de 2022, a CADTH recomendou a incorporação do asciminibe no Canadá para pacientes com LMC em fase crônica após falha de ≥ 2 ITQs. Essa decisão se baseou na superioridade do asciminibe em atingir RMM, um desfecho preditor de melhor sobrevida.	<u>CDA, Canadá:</u> 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.
<u>Conitec, Brasil:</u> Ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de	<u>Conitec, Brasil:</u> Ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de

<p>Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)</p> <p><u>NICE, Inglaterra:</u> Em agosto de 2022, o NICE recomendou o asciminibe no Reino Unido para LMC após ≥ 2 ITQs, devido à sua superioridade de eficácia versus bosutinibe e por atender necessidade não suprida de pacientes previamente tratados.</p> <p><u>PBS, Austrália:</u> Em julho/2022, o PBAC recomendou não incorporar o asciminibe para LMC após ≥ 2 ITQs, solicitando revisão dos dados. Em nov/2022, com nova apresentação, o PBAC recomendou a incorporação.</p> <p><u>SMC, Escócia:</u> Em nov/2022, o SMC recomendou o asciminibe para LMC crônica após ≥ 2 ITQs sem mutação T315I, devido à superioridade em atingir RMM, conforme estudo ASCSEMBL.</p>	<p>Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)</p> <p><u>NICE, Inglaterra:</u> 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.</p> <p><u>PBS, Austrália:</u> 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 tratados 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.</p> <p><u>SMC, Escócia:</u> Conforme documento mencionado pelo PROPONENTE, consta que a indicação clínica dessa tecnologia está sob revisão.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
PROPONENTE	PARECERISTA
<p>Atualmente, não há opções de tratamento eficazes e seguras para pacientes com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs incorporadas ao Rol da ANS, o que limita a prática clínica à alternância entre nilotinibe e dasatinibe, intervenção considerada pouco efetiva. Neste cenário, asciminibe é um ITQ de terceira geração e o único avaliado em um ensaio clínico randomizado e controlado para esta indicação. As evidências científicas apresentadas neste dossiê demonstraram sua superioridade em atingir RMM e/ou RCC, comparado aos demais ITQs de segunda geração, além de seu perfil de segurança mais favorável, com menor incidência de eventos adversos graves e taxas de descontinuação.</p>	<p>De fato, essa situação clínica conta com escassas alternativas de tratamento, entretanto não é correto afirmar que não existem, como feito pelo PROPONENTE. Atualmente, após falha ou intolerância a pelo menos dois ITQs, havendo indicação de continuidade de tratamento medicamentoso, a conduta é trocar o ITQ de segunda geração usado em segunda linha por outro ITQ, também de segunda linha, ainda não utilizado no tratamento. No rol da ANS estão disponíveis dois ITQs de segunda linha: dasatinibe e nilotinibe.</p> <p>Assim, a conclusão apresentada pelo PROPONENTE não se mostra adequada ao objetivo da análise e não está devidamente alinhada com os achados observados, que apontam para lacunas na evidência, especialmente no que se refere à efetividade comparativa em relação à conduta atual no tratamento da LMC na saúde suplementar.</p>

	<p>A ausência de estudos de comparação direta avaliando a eficácia e segurança do asciminibe em terceira linha, comparativamente à estratégia de troca entre os ITQs de segunda geração nilotinibe e dasatinibe, disponíveis no rol e indicados na situação clínica com base em diretrizes de tratamento, não permite afirmar com elevado nível de certeza a superioridade da utilização do asciminibe em relação à conduta de tratamento atual.</p>
--	--

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma condição médica caracterizada pela proliferação anormal de células precursoras de glóbulos brancos na medula óssea, levando à produção excessiva de células maduras e imaturas desses glóbulos. LMC ocorre quando uma célula-tronco pluripotente sofre transformação maligna, resultando em mieloproliferação clonal. Inicialmente, a doença pode ser assintomática, mas gradualmente avança para uma fase mais agressiva conhecida como fase acelerada ou blástica, quando os sintomas se tornam mais graves.

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) pode ser classificada com base em critérios clínicos, citogenéticos e moleculares. A classificação é importante para determinar o prognóstico e o planejamento do tratamento. Em relação à LMC com cromossomo Philadelphia (Ph) positivo, existem subclasses que refletem variações na presença de mutações adicionais e na intensidade da carga tumoral (6).

Classificação geral das LMC:

1. Baseada em Fases Clínicas: A LMC é dividida em três fases clínicas: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB). A fase indolor é caracterizada por sintomas mínimos ou ausentes, enquanto a fase dolorosa apresenta sintomas mais graves, e a fase blástica aguda é a mais severa, com rápida progressão da doença (6).
 - a) Fase crônica: esta é a fase inicial, que geralmente é assintomática e pode durar de 5 a 6 anos.
 - b) Fase acelerada: nesta fase, o tratamento não é eficaz, ocorrendo piora da anemia, trombocitopenia ou trombocitose progressiva, esplenomegalia persistente ou agravada, evolução clonal, aumento dos níveis séricos de basófilos e aumento dos níveis de blastos na medula óssea ou no sangue (até 19%).
 - c) Fase blástica: nesta fase terminal, ocorre o acúmulo de blastos fora da medula óssea, como em ossos, sistema nervoso central, linfonodos e pele, além do aumento do número de blastos no sangue ou na medula para 20% ou mais.

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia (Ph) positivo é uma forma específica dessa doença, caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia, que é o resultado

de uma translocação genética entre os cromossomos 9 e 22. Esta translocação resulta na fusão do gene ABL do cromossomo 9 com o gene BCR do cromossomo 22, formando o gene de fusão BCR-ABL, que codifica uma enzima de tirosina quinase ativa. A presença deste gene de fusão é fundamental para o desenvolvimento e progressão da LMC Ph+ (6).

A oncoproteína BCR-ABL, resultante da fusão genética, possui atividade de tirosina quinase não regulada. Desregula processos celulares essenciais, como a divisão celular, a migração e a sobrevivência, levando à proliferação descontrolada de células precursoras de glóbulos brancos na medula óssea, reduzindo a adesão das células leucêmicas ao estroma da medula óssea e protegendo as células leucêmicas da apoptose (morte celular programada) (7).

Diagnóstico:

O diagnóstico da leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Filadélfia positivo envolve uma série de etapas que combinam análises clínicas, citológicas e genéticas. É baseado na análise da contagem sanguínea, que tipicamente apresenta leucocitose e, frequentemente, também trombocitose. O diferencial celular revela a presença de granulócitos imaturos, desde metamielócitos até mieloblastos, além de basofilia (8).

O diagnóstico definitivo depende da demonstração do cromossomo Filadélfia (22q-), resultante da translocação t(9;22)(q34;q11), e/ou do rearranjo do gene BCR-ABL no sangue periférico ou nas células da medula óssea. Em alguns casos, o cromossomo Filadélfia não pode ser detectado, e a confirmação é feita por métodos moleculares (8).

A maior parte dos diagnósticos de LMC é realizada na fase crônica da doença. O curso clínico típico da LMC apresenta três fases: fase crônica, fase acelerada e fase blástica. A fase acelerada é definida pela presença de 1% a 19% de blastos no sangue ou na medula óssea, número de basófilos > 20%, trombocitose ou trombocitopenia não relacionada à terapia, e evolução clonal na avaliação citogenética. A fase blástica é caracterizada por > 20% de blastos ou infiltração blástica extramedular (8).

a) Análise Clínica e Citológica:

Hemograma: É o ponto de partida para o diagnóstico da LMC. Um hemograma de rotina pode revelar sinais típicos da doença, como leucocitose (aumento do número de leucócitos no sangue) e outras anormalidades hematológicas.

Mielograma: Uma análise mais detalhada da medula óssea pode confirmar a presença de células atípicas associadas à LMC.

b) Diagnóstico Genético e Biológico Molecular

Detecção do Cromossomo Filadélfia (Ph): A presença do cromossomo Filadélfia é diagnosticada através de técnicas de biologia molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) reversa em tempo real (rRT-PCR) e a técnica de Hibridização Fluorescente in Situ (FISH). Essas técnicas permitem detectar a translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que é característica da LMC e resulta na formação do oncogene BCR/ABL.

Identificação do Tipo de Transcrição BCR/ABL: Existem diferentes formas da transcrição BCR/ABL (p190, p210 e p230), cada uma associada a diferentes fases da LMC. A identificação do tipo específico ajuda a determinar a fase da doença e orientar o tratamento.

Complicações e comorbidades associadas:

A LMC Ph+ pode estar associada a diversas comorbidades e complicações, tanto diretas quanto indiretas, decorrentes do próprio tratamento e da natureza da doença. Dentre elas pode-se citar (9):

1. Complicações hematológicas: anemia, trombocitopenia e hipersensibilidade ao ferro, que podem requerer intervenções específicas, como transfusões sanguíneas e suplementação de ferro.
2. Complicações metabólicas: hiperglicemia e dislipidemia, que podem exigir ajustes dietéticos e medicamentos para controle.
3. Complicações cardiovasculares: infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, devido à pressão elevada da massa tumoral sobre o coração e a possíveis alterações nos níveis de lipídios e glicose no sangue.
4. Complicações ósseas: a presença de grandes massas tumorais na medula óssea pode levar a osteoporose e fraturas, especialmente nas costas e nos membros inferiores, devido à compressão das células ósseas saudáveis
5. Complicações respiratórias: falta de ar e dispneia, especialmente em estágios avançados da doença, quando as massas tumorais comprimem os pulmões.

Epidemiologia:

A prevalência geral da Leucemia Mielóide Crônica (LMC) no Brasil é estimada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), que projetou para o triênio 2020-2022 cerca de 5,9 mil casos de leucemias em homens e 4,8 mil em mulheres (10).

A LMC responde por aproximadamente 15% a 20% de todos os casos de leucemia, com uma incidência de 1 a 2 casos a cada 100 mil indivíduos (6, 11-13). Essa doença é mais comum em adultos, especialmente na faixa etária entre 40 e 60 anos, com predominância no sexo masculino. No entanto, a LMC pode acometer pessoas de todas as idades, sendo que menos de 10% dos casos ocorrem em pacientes com até 20 anos (6, 11-15).

Em cerca de 90% a 95% dos casos, há a presença do cromossomo Filadélfia, que é o produto de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, originando o gene quimérico BCR-ABL (6,16-17).

Impacto da doença:

A leucemia mieloide crônica (LMC) Ph+ é uma doença crônica que impõe uma carga substancial aos pacientes e ao sistema de saúde. Estima-se que a LMC representa cerca de 15-20% de todas as leucemias diagnosticadas anualmente em países desenvolvidos (18).

Antes do advento dos inibidores de tirosina quinase (ITQs), a LMC Ph+ tinha um prognóstico ruim, com sobrevida mediana de apenas 3-4 anos na fase acelerada e 6-12 meses na fase blástica (19). Contudo, com o uso dos ITQs, a sobrevida global em 5 anos para pacientes com LMC Ph+ em fase crônica melhorou, atingindo 83-90% (20).

Apesar dessa melhora, a LMC Ph+ ainda está associada a uma morbidade significativa, incluindo sintomas como fadiga, dor, perda de peso e complicações da doença e do tratamento, como risco aumentado de eventos cardiovasculares. Esses fatores impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes (21).

Estudos de custo-efetividade demonstram que os ITQs de primeira e segunda geração proporcionaram ganhos substanciais em QALY (de 5 a 12 QALY adicionais) para pacientes com LMC Ph+ em comparação

ao tratamento convencional. Além disso, estima-se que a LMC Ph+ seja responsável por uma perda de 0,5 a 1,5 DALY por paciente, dependendo do estágio da doença e do acesso ao tratamento (22-23).

3.2. Tratamento recomendado

3.2.1- Inibidores da tirosina quinase (ITQ) de primeira geração

O mesilato de imatinibe é um ITQ de primeira geração considerado o principal tratamento para pacientes com LMC recém-diagnosticada. É indicado e está listado no Rol da ANS para o tratamento de pacientes adultos com LMC recentemente diagnosticada, Ph+, bem como para o tratamento de pacientes com LMC Ph+ em crise blástica, fase acelerada ou em fase crônica após falha ou intolerância à terapia com interferon alfa recombinante (24-25).

Apesar do sucesso do tratamento com imatinibe, um estudo observacional brasileiro demonstrou que 38,8% dos pacientes apresentaram falha ou intolerância à primeira linha de tratamento. Entre os pacientes que responderam adequadamente a imatinibe, a taxa de SG em 5 anos foi de 86%, ao passo que, entre os pacientes que necessitaram a troca de tratamento para uma segunda linha, esta taxa foi reduzida para 82% ($p=0,01\%$) (26).

3.2.2- Inibidores da tirosina quinase (ITQ) de segunda geração

Os ITQs de segunda geração foram desenvolvidos após o imatinibe, possuem maior potência e são ativos contra mutantes do BCR::ABL1 resistentes à imatinibe. Atualmente, três ITQs desta classe estão registrados no Brasil: dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe (27–29).

Dasatinibe possui indicação de tratamento de adultos com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticada e para o tratamento de adultos com LMC Ph+ nas fases crônica, acelerada ou blástica mieloide/linfóide com resistência ou intolerância à terapia anterior, incluindo imatinibe, e está incorporado ao Rol da ANS apenas para casos previamente tratados com imatinibe (24,27).

Nilotinibe é indicado para LMC recém-diagnosticada em fase crônica; LMC em fase crônica ou fase acelerada resistente a outro tratamento prévio incluindo imatinibe; LMC em fase crônica ou fase acelerada intolerantes ao tratamento com imatinibe, e está incorporado ao Rol da ANS para duas indicações: pacientes previamente tratados com imatinibe e pacientes recém-diagnosticados com risco Sokal alto (24,28).

Por fim, bosutinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticada e para o tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+ na fase crônica, acelerada ou blástica com resistência ou intolerância à terapia anterior.” (29).

Os medicamentos dasatinibe e nilotinibe tiveram seus registros aprovados no Brasil em 2007 e 2009, respectivamente, e constam no rol da ANS com cobertura prevista para pacientes previamente tratados com imatinibe desde 2014. Assim, estes medicamentos se tornaram o padrão de tratamento em segunda linha, pois possuem eficácia similar e com diferenças posológicas e em seus perfis de segurança.

Bosutinibe, por sua vez, teve seu registro na ANVISA aprovado em 2022, e não foi incorporado pela ANS conforme avaliação realizada em 2024 (27–29). A diretrizes da ELN indica o uso de quaisquer dos ITQs de segunda geração e reconhece todos como efetivos neste cenário; porém, ressalta que não há estudos comparativos entre eles (30).

O tratamento com ITQs de segunda geração em pacientes que haviam apresentado falha ou intolerância ao imatinibe permitiu aprofundamento de resposta e consequente prolongamento da sobrevida. Entretanto, uma parcela de pacientes ainda apresenta perda da resposta ou toxicidade significativa com estes medicamentos. No mesmo estudo brasileiro citado anteriormente, 14,5% dos pacientes tiveram que descontinuar o segundo ITQ e tiveram sua taxa de SG em cinco anos reduzida para 77% (26). Além disso, em longo prazo, cerca de 60-70% dos pacientes que iniciam uma segunda linha falham em atingir RMM e 50-56% em atingir RCC (31).

3.2.3- Inibidores da tirosina quinase (ITQ) de terceira geração

Dois ITQs de terceira geração possuem registro aprovado no Brasil para o tratamento de pacientes com LMC previamente tratados com dois ou mais ITQs: ponatinibe e asciminibe (32,33).

Ponatinibe é indicado para o tratamento de pacientes com LMC em fase crônica, acelerada ou blástica e resistentes a nilotinibe ou dasatinibe; ou que são intolerantes a dasatinibe ou nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe é clinicamente inapropriado, ou que têm a mutação T315I.

Ponatinibe foi registrado no Brasil em 2019 e avaliado pela ANS em 2023 para incorporação ao Rol para LMC previamente tratada com dois ou mais ITQs, mas teve recomendação final de não incorporação (33,34).

O asciminibe foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em junho de 2023 para o tratamento de pacientes adultos com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs. Diferente dos demais ITQs, asciminibe inibe a ação quinase da proteína BCR::ABL1 por meio do sítio de ligação miristoil (35,36).

3.2.4-. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

O TCTH alogênico ainda é utilizado em alguns casos de LMC e é recomendado, durante a fase crônica, especialmente em casos de resistência ou intolerância a múltiplos ITQs ou para pacientes que estejam apresentando progressão para as fases acelerada e blástica (30).

3.3. Descrição dos desfechos

Sobrevida Global (SG): É uma medida que avalia a eficácia de um tratamento em estudos clínicos de câncer. Ela representa o tempo desde o início do tratamento até o óbito do paciente por qualquer causa. Na leucemia mieloide crônica (LMC) Ph+, a SG é um dos principais desfechos utilizados para avaliar o impacto dos tratamentos, especialmente os inibidores de tirosina quinase (ITQs), que são a terapia padrão-ouro para essa doença.

Sobrevida livre de progressão (SLP): A SLP representa o tempo desde o início do tratamento até a ocorrência de progressão da doença ou óbito por qualquer causa. Ou seja, é o período em que o paciente permanece vivo sem apresentar piora ou evolução da LMC.

A taxa de resposta molecular profunda (TRMP): A TRMP representa a proporção de pacientes que atingem uma resposta molecular profunda durante o tratamento. Uma resposta molecular profunda é definida como uma redução dos níveis do transcrito BCR-ABL1 a um nível muito baixo, geralmente abaixo de 0,01% no teste de PCR em tempo real. Atingir uma resposta molecular profunda é um objetivo terapêutico importante na LMC Ph+, pois está associado a um melhor prognóstico e maior probabilidade de descontinuação segura do tratamento.

Taxa de resposta citogenética completa: A TRCC representa a proporção de pacientes que atingem uma resposta citogenética completa durante o tratamento. Uma resposta citogenética completa é definida pela ausência de células com o cromossomo Philadelphia (Ph) no exame de citogenética.

Taxa de incidência cumulativa de resposta molecular maior (RMM): Esta métrica mede a proporção de pacientes que apresentam uma diminuição sustentável na quantidade de material genético do oncogene BCR/ABL1, que é responsável pela transformação celular na LMC Ph+. A diminuição é quantificada em logaritmos, sendo comum mencionar uma diminuição de 4,5 log (log10) ou superior, que indica uma resposta molecular muito forte. Essa resposta molecular é considerada "maior" porque representa um nível de doença residual muito baixo. A taxa de incidência cumulativa de RMM representa a proporção acumulada de pacientes que atingem essa resposta molecular maior ao longo do tempo de tratamento.

4. TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O cloridrato de asciminibe (Scemblix™) atua como um inibidor alostérico da tirosina quinase BCR-ABL1, uma enzima que desempenha um papel na progressão da leucemia mieloide crônica (LMC) positiva para o cromossomo Filadélfia (Ph+ LMC). Está aprovado na ANVISA para o tratamento de pacientes adultos com LMC cromossomo Philadelphia positivo em fase crônica previamente tratados com dois ou mais ITQs.

Diferentemente de outros inibidores de tirosina quinase que se ligam ao sítio de ligação de ATP da enzima, o cloridrato de asciminibe se liga a um sítio alostérico distinto, conhecido como "bolsa miofilina", presente apenas na proteína ABL selvagem e não nas proteínas de fusão BCR-ABL resultantes da translocação cromossômica na LMC. Assim, o asciminibe inibe especificamente a atividade da proteína de fusão BCR-ABL sem afetar diretamente a atividade da proteína ABL selvagem (37,38).

Esse mecanismo de ação permite que o asciminibe seja particularmente ativo contra mutações que conferem resistência aos inibidores tradicionais que se ligam ao sítio de ligação de ATP, como a mutação T315I. O asciminibe mantém sua atividade contra essas mutações resistentes, oferecendo uma alternativa para o tratamento de pacientes com LMC que desenvolveram resistência aos tratamentos convencionais (37,38).

O asciminibe é pouco metabolizado pelo organismo, sendo eliminado principalmente através da secreção biliar, com aproximadamente 80% da dose administrada recuperada nas fezes e 11% na urina (37,38).

4.2. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	cloridrato de asciminibe
3	Nome comercial	Scemblix TM
4	Fabricante	Novartis Pharma Stein AG.
5	Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.
6	Apresentação	Comprimidos revestidos de 40 mg e 20 mg – embalagens contendo 60 comprimidos.
7	Indicação aprovada na Anvisa	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 (ITQ).
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	Tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs.
9	Posologia e forma de administração	A dose diária total recomendada é de 80 mg. Asciminibe pode ser administrado por via oral como 80 mg uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário todos os dias, ou como 40 mg duas vezes ao dia em intervalos de aproximadamente 12 horas.
10	Patente	Número de depósito no INPI: BR112014026383-3.
11	Requisitos obrigatórios	Confirmação do diagnóstico de LMC em fase crônica e da avaliação do histórico de tratamentos prévios com ITQs.
12	Contraindicações	Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes do medicamento.
13	Precauções	O ajuste de dose pode ser realizado conforme orientação médica para manejo de reações adversas. Recomenda-se que um eletrocardiograma seja realizado antes do início do tratamento e monitorado durante o tratamento. Hipocalemia e hipomagnesemia

		<p>devem ser corrigidas antes da administração de Scemblix™ (cloridrato de asciminibe) e monitoradas durante o tratamento. Hipertensão deve ser monitorada e tratada com terapia antihipertensiva padrão durante o tratamento.</p> <p>Os pacientes devem ser testados para a infecção por HBV antes do início do tratamento e monitorados quanto a sinais e sintomas da infecção ativa durante e após a terapia. O estado de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento. Mulheres sexualmente ativas e com potencial reprodutivo devem usar contracepção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento e por pelo menos três dias após a última dose.</p>
14	Eventos adversos	<p>Os eventos adversos considerados muito comuns nos estudos clínicos de asciminibe foram: infecção do trato respiratório, trombocitopenia, neutropenia, anemia, dislipidemia, dor de cabeça, tontura, hipertensão, tosse, enzimas pancreáticas aumentadas, vômito, diarreia, náusea, dor abdominal, erupção cutânea, dor musculoesquelética, artralgia, fadiga e prurido.</p>

Comentários gerais sobre a ficha técnica

O PROPONENTE não informou todos os requisitos obrigatórios e nem dados de patente. A indicação aprovada na ANVISA é para o tratamento a pacientes com LMC com cromossomo Philadelphia positivo; desta forma, para uso é necessário que se façam diagnósticos genético e molecular.

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas ¹ ou de parecer técnico-científico (PTC) ².

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

() Revisão sistemática.

(x) Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
O PROPONENTE elaborou um parecer técnico-científico incluindo em suas análises revisões sistemáticas da literatura, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos de comparação indireta que avaliavam a eficácia, a efetividade e/ou a segurança do asciminibe no tratamento de pacientes com LMC Ph+ em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQ.

5.1. Pergunta estruturada

Pergunta elaborada pelo PROPONENTE
O uso do asciminibe (Scemblix™) é eficaz/efetivo e seguro para pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs no âmbito da saúde suplementar?
Pergunta elaborada pelos PARECERISTAS
O uso de asciminibe (Scemblix™) é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de terceira linha de pacientes adultos com LMC Ph+ em fase crônica, após falha ou intolerância a dois ou mais ITQs, em comparação com os ITQs de segunda geração utilizados no Brasil como alternativa de terceira linha?

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Componente	PROponente	PARECERISTA
População	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Idem
Intervenção (tecnologia)	Asciminibe (Scemblix™)	Asciminibe (Scemblix™)
Comparador	Sem restrição de comparadores	Inibidores de tirosina quinase (ITQs) de segunda geração disponíveis no rol da ANS usados também no tratamento em terceira linha após falha ou intolerância a pelo menos dois ITQs.
Desfechos (outcomes)	<p><u>Eficácia</u></p> <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; • Qualidade de vida. <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos gerais; • Eventos adversos graves; • Tempo até a descontinuação do tratamento. 	<p><u>Primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (SG); • Sobrevida livre de progressão (SLP); • Taxa de resposta molecular profunda. <p><u>Secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Segurança: Eventos adversos; • Taxa de resposta citogenética completa (RCC); • Taxa de incidência cumulativa de resposta molecular maior (RMM).
Tipo de estudo	<p>Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem meta-análise);</p> <p>Estudos clínicos randomizados;</p> <p>Estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas);</p> <p>Estudos de comparação indireta.</p>	<p>Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III, Estudos primários: ECRs de fase III.</p> <p>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.</p>

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

O PROPONENTE não restringiu as publicações relacionadas a data, outras características não descritas na pergunta PICO, estudos *in vitro* ou em modelo animal, opiniões de especialistas e status de publicação.

O PROPONENTE não fez restrição de comparadores para aqueles disponíveis no rol da ANS. Os PARECERISTAS incluíram em sua análise apenas revisões sistemáticas ou ensaios clínicos que comparassem o asciminibe a outros ITQs que são utilizados como terceira linha de tratamento e que estão disponíveis no rol da ANS. e Conforme mencionado no dossiê do PROPONENTE, a conduta recomendada em diretrizes é que, havendo falha ou intolerância após pelo menos dois ITQs, se substitua o agente em uso por um outro ITQ de segunda geração não utilizado previamente. No Brasil essa troca se dá entre nilotinibe e dasatinibe, que são dois ITQs de segunda geração, ambos disponíveis no SUS e no rol da saúde suplementar.

O PROPONENTE não fez distinção entre desfechos primários e secundários. Em conversa com o especialista consultor, os PARECERISTAS categorizaram os desfechos em primários, quais sejam: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta molecular profunda, e secundários: segurança (eventos adversos), taxa de resposta citogenética completa (RCC) e taxa de incidência cumulativa de resposta molecular maior (RMM).

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Critérios	PROponente	PARECERISTA
Inclusão (PICOS)	Foram incluídas as publicações que satisfizessem a pergunta PICOS pormenorizada. Não houve restrições de data ou outras características não descritas na pergunta PICOS.	Idem
Exclusão (PICOS)	Estudos <i>in vitro</i> ou em modelo animal, opiniões de especialistas, O status de publicação não foi um critério de exclusão delimitado.	Foram excluídos estudos que comparassem o asciminibe com ITQs não disponíveis no rol da ANS para tratamento de LMC Ph+. Foram excluídos estudos publicados em outros idiomas além de inglês e espanhol.

Outros critérios	Não mencionado	Não foram adicionados outros critérios
-------------------------	----------------	--

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Nenhum comentário adicional.

5.3. Busca por evidências

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	PROponente	74 [22/01/2024]
	("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[MeSH Terms]) OR ("Leukemia, Chronic Myeloid"[Text Word])) OR ("Granulocytic Leukemia, Chronic"[Text Word])) OR ("Chronic Granulocytic Leukemia"[Text Word])) OR ("Chronic Granulocytic Leukemias"[Text Word])) OR ("Leukemia, Chronic Granulocytic"[Text Word])) OR ("Leukemias, Chronic Granulocytic"[Text Word])) OR ("Myeloid Leukemia, Chronic"[Text Word])) OR ("Chronic Myeloid Leukemia"[Text Word])) OR ("Chronic Myeloid Leukemias"[Text Word])) OR ("Leukemias, Chronic Myeloid"[Text Word])) OR ("Myeloid Leukemias, Chronic"[Text Word])) OR ("Leukemia, Myeloid, Chronic"[Text Word])) OR ("Myelocytic Leukemia, Chronic"[Text Word])) OR ("Chronic Myelocytic Leukemia"[Text Word])) OR ("Chronic Myelocytic	

	<p>Leukemias"[Text Word])) OR ("Leukemia, Chronic Myelocytic"[Text Word]))</p> <p>OR ("Myelocytic Leukemias, Chronic"[Text Word])) OR ("Leukemia,</p> <p>Myelogenous, Chronic"[Text Word])) OR ("Myelogenous Leukemia,</p> <p>Chronic"[Text Word])) OR ("Chronic Myelogenous Leukemia"[Text Word]))</p> <p>OR ("Chronic Myelogenous Leukemias"[Text Word])) OR ("Leukemias,</p> <p>Chronic Myelogenous"[Text Word])) OR ("Myeloid Leukemia, Philadelphia-</p> <p>Positive"[Text Word])) OR ("Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive"[Text</p> <p>Word])) OR ("Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia"[Text Word])) OR</p> <p>("Myeloid Leukemia, Ph1-Positive"[Text Word])) OR ("Myeloid Leukemia,</p> <p>Ph1 Positive"[Text Word])) OR ("Ph1-Positive Myeloid Leukemia"[Text</p> <p>Word)) OR ("Leukemia, Chronic Myelogenous"[Text Word])) AND</p> <p>((("asciminib"[Supplementary Concept]) OR ("ABL001"[Text Word])) OR</p> <p>("asciminib hydrochloride"[Text Word])) OR ("SCEMBLIX"[Text Word]))</p>	
	PARECERISTA	80 [04/07/2024]
	<p>Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR Leukemia, Myelogenous, Chronic OR Myelogenous Leukemia, Chronic OR Chronic Myelogenous Leukemia OR Chronic Myelogenous Leukemias OR Leukemias, Chronic Myelogenous OR Myelogenous Leukemias, Chronic OR Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive OR Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive OR Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid OR Leukemias, Philadelphia-Positive Myeloid OR Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive OR Myeloid Leukemias, Philadelphia-Positive OR Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia OR Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias OR Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive OR Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive OR Leukemia, Myelogenous, Ph1-Positive OR</p>	

	Myelogenous Leukemia, Ph1-Positive OR Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous OR Leukemias, Ph1-Positive Myelogenous OR Myelogenous Leukemia, Ph1 Positive OR Myelogenous Leukemias, Ph1-Positive OR Ph1-Positive Myelogenous Leukemia OR Ph1-Positive Myelogenous Leukemias OR Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive OR Leukemia, Myeloid, Ph1-Positive OR Myeloid Leukemia, Ph1-Positive OR Leukemia, Ph1-Positive Myeloid OR Leukemias, Ph1-Positive Myeloid OR Myeloid Leukemia, Ph1 Positive OR Myeloid Leukemias, Ph1-Positive OR Ph1-Positive Myeloid Leukemia OR Ph1-Positive Myeloid Leukemias OR Leukemia, Chronic Myelogenous OR Granulocytic Leukemia, Chronic OR Chronic Granulocytic Leukemia OR Chronic Granulocytic Leukemias OR Granulocytic Leukemias, Chronic OR Leukemia, Chronic Granulocytic OR Leukemias, Chronic Granulocytic OR Leukemia, Granulocytic, Chronic OR Myeloid Leukemia, Chronic OR Chronic Myeloid Leukemia OR Chronic Myeloid Leukemias OR Leukemias, Chronic Myeloid OR Myeloid Leukemias, Chronic OR Leukemia, Myeloid, Chronic OR Leukemia, Myelocytic, Chronic OR Myelocytic Leukemia, Chronic OR Chronic Myelocytic Leukemia OR Chronic Myelocytic Leukemias OR Leukemia, Chronic Myelocytic OR Leukemias, Chronic Myelocytic OR Myelocytic Leukemias, Chronic OR Leukemia, Chronic Myeloid AND (((("asciminib"[Supplementary Concept])) OR ("ABL001"[Text Word])) OR ("asciminib hydrochloride"[Text Word])) OR ("SCEMBLIX"[Text Word]))	
EMBASE	PROPONENTE	423 [22/01/2024]
	'chronic myeloid leukemia'/exp OR 'accelerated phase myeloid leukaemia' OR 'accelerated phase myeloid leukemia' OR 'bcr-abl positive chronic myelogenous leukaemia' OR 'bcr-abl positive chronic myelogenous leukemia' OR 'chronic granulocytic leukaemia' OR 'chronic granulocytic leukemia' OR 'chronic leukaemia, myeloid' OR 'chronic leukemia, myeloid' OR 'chronic myelocytic leukaemia' OR 'chronic myelocytic leukemia' OR 'chronic myelogenous leukaemia' OR 'chronic myelogenous leukemia' OR	

	<p>'chronic myeloid leucemia' OR 'chronic myeloid leukaemia' OR 'chronic myeloleukaemia' OR 'chronic myeloleukemia' OR 'leukaemia, chronic granulocytic' OR 'leukaemia, chronic myeloid' OR 'leukaemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive' OR 'leukaemia, myeloid, accelerated phase' OR 'leukaemia, myeloid, chronic' OR 'leukemia, chronic granulocytic' OR 'leukemia, chronic myeloid' OR 'leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive' OR 'leukemia, myeloid, accelerated phase' OR 'leukemia, myeloid, chronic' OR 'myeloid chronic leukaemia' OR 'myeloid chronic leukemia' OR 'myeloid leukaemia, chronic' OR 'myeloid leukemia, chronic' OR 'chronic myeloid leukemia' AND 'asciminib' OR 'abl001' OR 'asciminib hydrochloride' OR 'scemblix' AND [embase]/lim</p>	
	PARECERISTA	478 [05/07/2024]
	<p>('chronic myeloid leukemia'/exp OR 'bcr-abl positive chronic myelogenous leukaemia':ti,ab,kw OR 'bcr-abl positive chronic myelogenous leukemia':ti,ab,kw OR 'accelerated phase myeloid leukaemia':ti,ab,kw OR 'accelerated phase myeloid leukemia':ti,ab,kw OR 'chronic granulocytic leukaemia':ti,ab,kw OR 'chronic granulocytic leukemia':ti,ab,kw OR 'chronic leukaemia, myeloid':ti,ab,kw OR 'chronic leukemia, myeloid':ti,ab,kw OR 'chronic myelocytic leukaemia':ti,ab,kw OR 'chronic myelocytic leukemia':ti,ab,kw OR 'chronic myelogenous leukaemia':ti,ab,kw OR 'chronic myelogenous leukemia':ti,ab,kw OR 'chronic myeloid leucemia':ti,ab,kw OR 'chronic myeloid leukaemia':ti,ab,kw OR 'chronic myeloid leukemia':ti,ab,kw OR 'chronic myeloleukaemia':ti,ab,kw OR 'chronic myeloleukemia':ti,ab,kw OR 'leukaemia, chronic granulocytic':ti,ab,kw OR 'leukaemia, chronic myeloid':ti,ab,kw OR 'leukaemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive':ti,ab,kw OR 'leukaemia, myeloid, accelerated phase':ti,ab,kw OR 'leukaemia, myeloid, chronic':ti,ab,kw OR 'leukemia, chronic</p>	

	<p>granulocytic':ti,ab,kw OR 'leukemia, chronic myeloid':ti,ab,kw OR 'leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive':ti,ab,kw OR 'leukemia, myeloid, accelerated phase':ti,ab,kw OR 'leukemia, myeloid, chronic':ti,ab,kw OR 'myeloid chronic leukaemia':ti,ab,kw OR 'myeloid chronic leukemia':ti,ab,kw OR 'myeloid leukaemia, chronic':ti,ab,kw OR 'myeloid leukemia, chronic':ti,ab,kw) AND ('asciminib'/exp OR 'abl 001':ti,ab,kw OR 'abl 001 aaa':ti,ab,kw OR 'abl 001 nx':ti,ab,kw OR 'abl001':ti,ab,kw OR 'abl001 aaa':ti,ab,kw OR 'abl001 nx':ti,ab,kw OR 'abl001aaa':ti,ab,kw OR 'abl001nx':ti,ab,kw OR 'asciminib':ti,ab,kw OR 'asciminib hydrochloride':ti,ab,kw OR 'n [4 (chlorodifluoromethoxy) phenyl] 6 (3 hydroxy 1 pyrrolidinyl) 5 (1h pyrazol 5 yl) nicotinamide':ti,ab,kw OR 'n [4 (chlorodifluoromethoxy) phenyl] 6 (3 hydroxypyrrolidin 1 yl) 5 (1h pyrazol 5 yl) nicotinamide':ti,ab,kw OR 'n [4 [chloro (difluoro) methoxy] phenyl] 6 (3 hydroxy 1 pyrrolidinyl) 5 (1h pyrazol 3 yl) 3 pyridinecarboxamide':ti,ab,kw OR 'n [4 [chloro (difluoro) methoxy] phenyl] 6 (3 hydroxy 1 pyrrolidinyl) 5 (1h pyrazol 3 yl) pyridine 3 carboxamide':ti,ab,kw OR 'n [4 [chloro (difluoro) methoxy] phenyl] 6 (3 hydroxy 1 pyrrolidinyl) 5 (1h pyrazol 5 yl) 3 pyridinecarboxamide':ti,ab,kw OR 'n [4 [chloro (difluoro) methoxy] phenyl] 6 (3 hydroxy 1 pyrrolidinyl) 5 (1h pyrazol 5 yl) pyridine 3 carboxamide':ti,ab,kw OR 'n [4 [chloro (difluoro) methoxy] phenyl] 6 (3 hydroxypyrrolidin 1 yl) 5 (1h pyrazol 3 yl) 3 pyridinecarboxamide':ti,ab,kw OR 'n [4 [chloro (difluoro) methoxy] phenyl] 6 (3 hydroxypyrrolidin 1 yl) 5 (1h pyrazol 3 yl) pyridine 3 carboxamide':ti,ab,kw OR 'n [4 [chloro (difluoro) methoxy] phenyl] 6 (3 hydroxypyrrolidin 1 yl) 5 (1h pyrazol 5 yl) 3 pyridinecarboxamide':ti,ab,kw OR 'n [4 [chloro (difluoro) methoxy] phenyl] 6 (3 hydroxypyrrolidin 1 yl) 5 (1h pyrazol 5 yl) pyridine 3 carboxamide':ti,ab,kw OR 'scemblix':ti,ab,kw)</p>	
	PROPONENTE	
THE COCHRANE LIBRARY	<p>'#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees 698</p> <p>#2 ("Chronic Myelogenous Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Myelocytic Leukemia, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Chronic Myelocytic Leukemia"):ti,ab,kw</p> <p>OR ("Leukemia, Chronic Myelogenous"):ti,ab,kw OR ("Granulocytic Leukemias, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Chronic</p>	66 [22/01/2024]

	<p>Granulocytic"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Myelocytic, Chronic"):ti,ab,kw OR</p> <p>("Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Chronic Myelocytic"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Leukemia, Chronic"):ti,ab,kw OR</p> <p>("Leukemia, Myelogenous, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Chronic Granulocytic"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Leukemias, Chronic"):ti,ab,kw OR</p> <p>("Myelogenous Leukemia, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Chronic Granulocytic Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Myelocytic Leukemia, Chronic"):ti,ab,kw OR</p> <p>("Chronic Myelocytic Leukemia"):ti,ab,kw OR</p> <p>("Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Granulocytic, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Leukemias, Chronic Myelocytic"):ti,ab,kw OR</p> <p>("Leukemias, Chronic Myeloid"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid"):ti,ab,kw OR</p> <p>#3 ("asciminib"):ti,ab,kw OR ("ABL001"):ti,ab,kw OR ("asciminib hydrochloride"):ti,ab,kw OR ("SCEMBLIX"):ti,ab,kw 83</p> <p>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 2536</p> <p># 22 OR #23 213833</p> <p>#24 AND #25 488</p>	
	PARECERISTA	
	<p>'#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees 598</p> <p>#2 ("Leukemia, Chronic Myeloid"):ti,ab,kw OR ("Granulocytic Leukemia, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Chronic Granulocytic Leukemia"):ti,ab,kw</p> <p>OR ("Chronic Granulocytic Leukemias"):ti,ab,kw OR ("Granulocytic Leukemias, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Chronic Granulocytic"):ti,ab,kw OR ("Leukemias, Chronic Granulocytic"):ti,ab,kw OR</p>	488 [04/07 /2024]

	<p> ("Leukemia, Granulocytic, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Leukemia, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Chronic Myeloid Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Chronic Myeloid Leukemias"):ti,ab,kw OR ("Leukemias, Chronic Myeloid"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Leukemias, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Myeloid, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Myelocytic, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Myelocytic Leukemia, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Chronic Myelocytic Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Chronic Myelocytic Leukemias"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Chronic Myelocytic"):ti,ab,kw OR ("Leukemias, Chronic Myelocytic"):ti,ab,kw OR ("Myelocytic Leukemias, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Myelogenous, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Myelogenous Leukemia, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Chronic Myelogenous Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Chronic Myelogenous Leukemias"):ti,ab,kw OR ("Leukemias, Chronic Myelogenous"):ti,ab,kw OR ("Myelogenous Leukemias, Chronic"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid"):ti,ab,kw OR ("Leukemias, Philadelphia-Positive Myeloid"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Philadelphia-Positive"):ti,ab,kw OR ("Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias"):ti,ab,kw OR </p>	
--	--	--

	<p> ("Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Myelogenous, Ph1- Positive"):ti,ab,kw OR ("Myelogenous Leukemia, Ph1- Positive"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous"):ti,ab,kw OR ("Leukemias, Ph1- Positive Myelogenous"):ti,ab,kw OR ("Myelogenous Leukemia, Ph1 Positive"):ti,ab,kw OR ("Myelogenous Leukemias, Ph1- Positive"):ti,ab,kw OR ("Ph1-Positive Myelogenous Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Ph1- Positive Myelogenous Leukemias"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Myeloid, Ph1- Positive"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Leukemia, Ph1-Positive"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Ph1-Positive Myeloid"):ti,ab,kw OR ("Leukemias, Ph1-Positive Myeloid"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Leukemia, Ph1 Positive"):ti,ab,kw OR ("Myeloid Leukemias, Ph1- Positive"):ti,ab,kw OR ("Ph1-Positive Myeloid Leukemia"):ti,ab,kw OR ("Ph1- Positive Myeloid Leukemias"):ti,ab,kw OR ("Leukemia, Chronic Myelogenous"):ti,ab,kw 1808 66 33 #3 ("asciminib"):ti,ab,kw OR ("ABL001"):ti,ab,kw OR ("asciminib hydrochloride"):ti,ab,kw OR ("SCEMBLIX"):ti,ab,kw 51 #4 #1 OR #2 1827 #5 #4 AND #3 49 </p>	
	PROPONENTE	

LILACS	("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive") OR ("Leukemia, Chronic Myeloid") OR ("Granulocytic Leukemia, Chronic") OR ("Chronic Granulocytic Leukemia") OR ("Chronic Granulocytic Leukemias") OR ("Granulocytic Leukemias, Chronic") OR ("Leukemia, Chronic Granulocytic") OR ("Leukemias, Chronic Granulocytic") OR ("Leukemia, Granulocytic, Chronic") OR ("Myeloid Leukemia, Chronic") OR ("Chronic Myeloid Leukemia") OR ("Chronic Myeloid Leukemias") OR ("Leukemias, Chronic Myeloid") OR ("Myeloid Leukemias, Chronic") OR ("Leukemia, Myeloid, Chronic") OR ("Leukemia, Myelocytic, Chronic") OR ("Myelocytic Leukemia, Chronic") OR ("Chronic Myelocytic Leukemia") OR ("Chronic Myelocytic Leukemias") OR ("Leukemia, Chronic Myelocytic") OR ("Leukemias, Chronic Myelocytic") OR ("Myelocytic Leukemias, Chronic") OR ("Leukemia, Myelogenous, Chronic") OR ("Myelogenous Leukemia, Chronic") OR ("Chronic Myelogenous Leukemia") OR ("Chronic Myelogenous Leukemias") OR ("Leukemias, Chronic Myelogenous") OR ("Myelogenous Leukemias, Chronic") OR ("Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive") OR ("Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive") OR ("Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid") OR ("Leukemias, Philadelphia-Positive Myeloid") OR ("Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive") OR ("Myeloid Leukemias, Philadelphia- Positive") OR ("Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia") OR ("Philadelphia-	366 [22/01/2024]
--------	---	------------------

	<p>Positive Myeloid Leukemias") OR ("Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive") OR ("Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive") OR ("Leukemia, Myelogenous, Ph1-Positive") OR ("Myelogenous Leukemia, Ph1-Positive")</p> <p>OR ("Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous") OR ("Leukemias, Ph1-Positive Myelogenous") OR ("Myelogenous Leukemia, Ph1 Positive") OR ("Myelogenous Leukemias, Ph1-Positive") OR ("Ph1-Positive Myelogenous Leukemia") OR ("Ph1-Positive Myelogenous Leukemias") OR ("Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive") OR ("Leukemia, Myeloid, Ph1-Positive") OR ("Myeloid Leukemia, Ph1-Positive") OR ("Leukemia, Ph1-Positive Myeloid")</p> <p>OR ("Leukemias, Ph1-Positive Myeloid") OR ("Myeloid Leukemia, Ph1 Positive") OR ("Myeloid Leukemias, Ph1-Positive") OR ("Ph1-Positive Myeloid Leukemia") OR ("Ph1-Positive Myeloid Leukemias") OR ("Leukemia, Chronic Myelogenous") AND ("asciminib") OR ("ABL001") OR ("asciminib hydrochloride") OR ("SCEMBLIX")</p>	
	PARECERISTA	
	<p>("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive") OR ("Leukemia, Chronic Myeloid") OR ("Granulocytic Leukemia, Chronic") OR ("Chronic Granulocytic Leukemia") OR ("Chronic Granulocytic Leukemias") OR ("Granulocytic Leukemias, Chronic") OR ("Leukemia, Chronic Granulocytic")</p> <p>OR ("Leukemias, Chronic Granulocytic") OR ("Leukemia, Granulocytic,</p>	366 [04/07/2024]

Chronic") OR ("Myeloid Leukemia, Chronic") OR ("Chronic Myeloid Leukemia") OR ("Chronic Myeloid Leukemias") OR ("Leukemias, Chronic Myeloid") OR ("Myeloid Leukemias, Chronic") OR ("Leukemia, Myeloid, Chronic") OR ("Leukemia, Myelocytic, Chronic") OR ("Myelocytic Leukemia, Chronic") OR ("Chronic Myelocytic Leukemia") OR ("Chronic Myelocytic Leukemias") OR ("Leukemia, Chronic Myelocytic") OR ("Leukemias, Chronic Myelocytic") OR ("Myelocytic Leukemias, Chronic") OR ("Leukemia, Myelogenous, Chronic") OR ("Myelogenous Leukemia, Chronic") OR ("Chronic Myelogenous Leukemia") OR ("Chronic Myelogenous Leukemias") OR ("Leukemias, Chronic Myelogenous") OR ("Myelogenous Leukemias, Chronic") OR ("Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive") OR ("Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive") OR ("Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid") OR ("Leukemias, Philadelphia-Positive Myeloid") OR ("Myeloid Leukemia, Philadelphia Positive") OR ("Myeloid Leukemias, Philadelphia-Positive") OR ("Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia") OR ("Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias") OR ("Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive") OR ("Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive") OR ("Leukemia, Myelogenous, Ph1-Positive") OR ("Myelogenous Leukemia, Ph1-Positive") OR ("Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous") OR ("Leukemias, Ph1-Positive Myelogenous") OR ("Myelogenous Leukemia, Ph1 Positive") OR	
---	--

	("Myelogenous Leukemias, Ph1-Positive") OR ("Ph1-Positive Myelogenous Leukemia") OR ("Ph1-Positive Myelogenous Leukemias") OR ("Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive") OR ("Leukemia, Myeloid, Ph1-Positive") OR ("Myeloid Leukemia, Ph1-Positive") OR ("Leukemia, Ph1-Positive Myeloid") OR ("Leukemias, Ph1-Positive Myeloid") OR ("Myeloid Leukemia, Ph1 Positive") OR ("Myeloid Leukemias, Ph1-Positive") OR ("Ph1-Positive Myeloid Leukemia") OR ("Ph1-Positive Myeloid Leukemias") OR ("Leukemia, Chronic Myelogenous") AND ("asciminib") OR ("ABL001") OR ("asciminib hydrochloride") OR ("SCEMBLIX")	
--	---	--

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Fonte	PROponente	PARECERISTA
1	Buscas manuais foram feitas em todas as referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar outras publicações que avaliaram o uso de asciminibe para a indicação em questão. As pesquisas incluíram estudos publicados até janeiro de 2024.	Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos
2	Não mencionado	ClinicalTrials.gov

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<p>A estratégia de busca realizada pelo PROPONENTE foi considerada adequada, pois foram utilizados os termos e os entretermos para ampliar as possibilidades de recuperação.</p> <p>Os PARECERISTAS atualizaram a estratégia de busca, utilizando os mesmos termos e entretermos.</p>

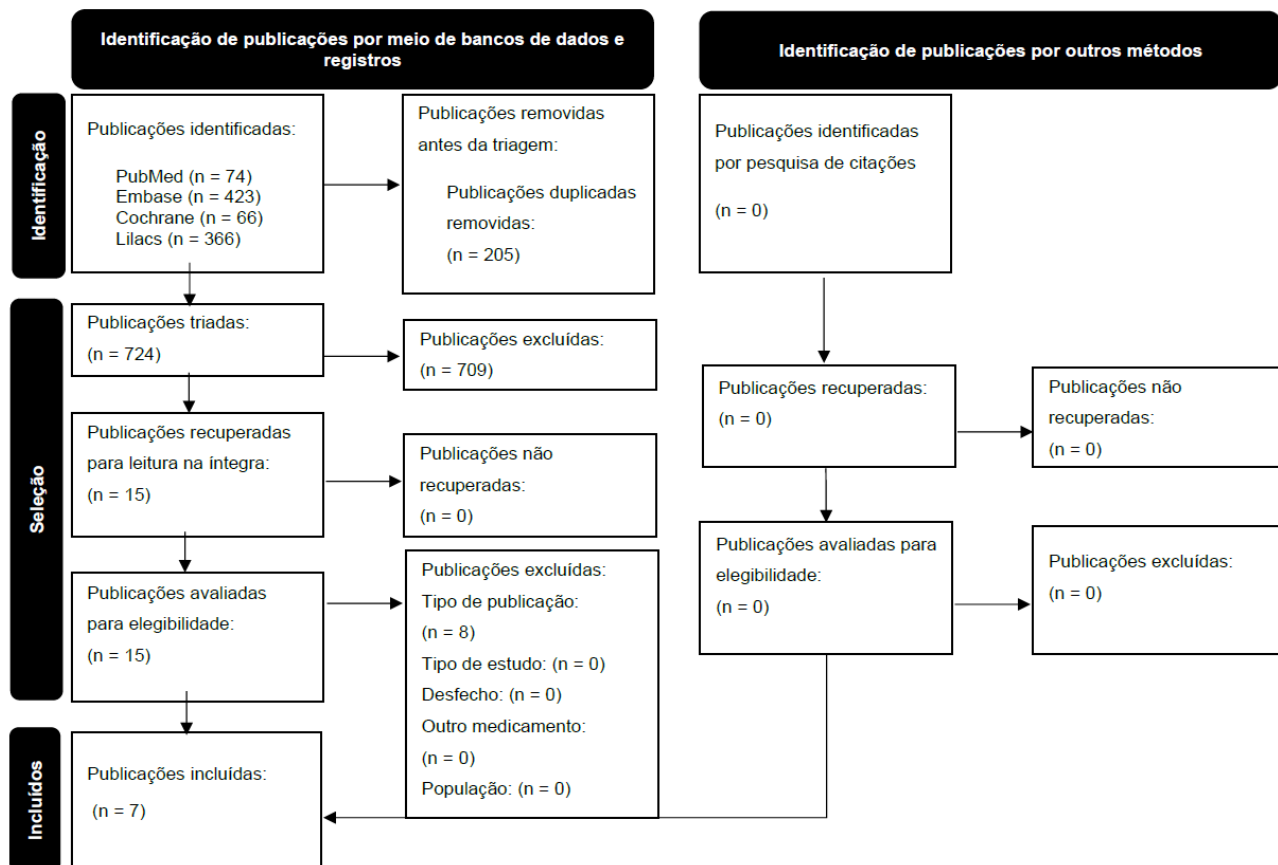
5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Seleção de estudos			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTA
Plataforma	Não mencionado	Não adequado	Nome da plataforma utilizada: Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequado	Dois revisores
Resolução divergências	Terceiro revisor ou consenso	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTA
Organização dos dados	Não mencionado	Não adequado	Formulário padronizado em Microsoft Excel
Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequado	Dois revisores
Resolução divergências	Terceiro revisor ou consenso	Adequado	Terceiro revisor

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<p>O PROPONENTE não informou a plataforma utilizada para a realização da triagem e elegibilidade dos estudos, nem a forma de organização dos dados. Dessa forma, os PARECERISTAS consideraram essa informação inadequada.</p> <p>Por sua vez, os PARECERISTAS realizaram a triagem e seleção dos estudos na plataforma Rayyan e a organização dos dados em uma planilha no Microsoft Excel.</p>

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE



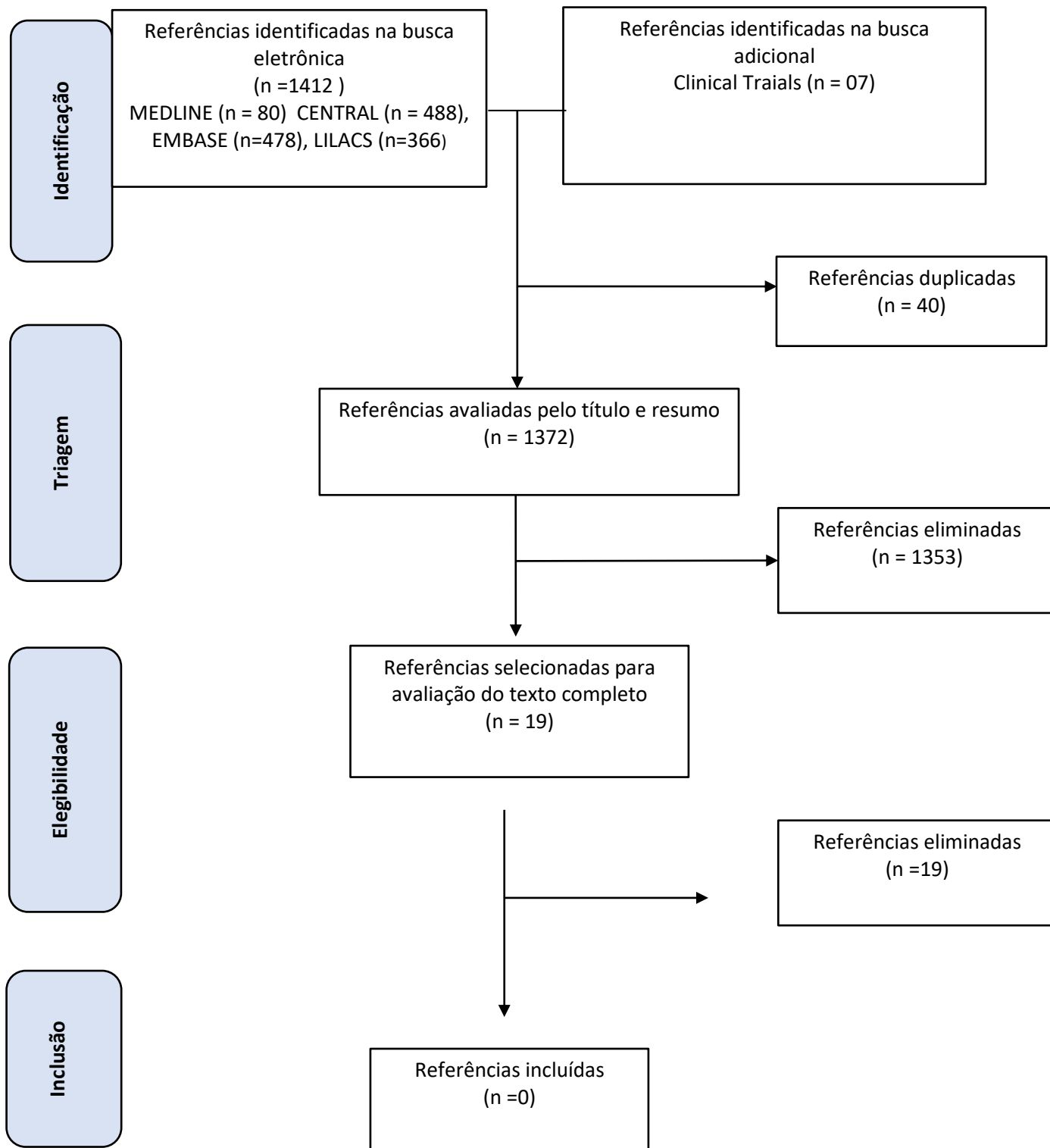


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.

Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

O PROPONENTE incluiu em sua análise sete estudos, dos quais nenhum atendia aos critérios PICO ajustados pelos PARECERISTAS, especialmente em relação ao comparador. Dos estudos incluídos, quatro comparavam o asciminibe com o bosutinibe (medicamento não incluído no rol da saúde suplementar para o tratamento de pacientes com LMC Ph+), um estudo realizou uma comparação indireta ajustada com os comparadores ponatinibe, dasatinibe e nilotinibe, um estudo observacional multicêntrico retrospectivo comparou grupos em uso de asciminibe com e sem exposição prévia ao ponatinibe, e um estudo observacional multicêntrico retrospectivo não apresentava grupo comparador.

Na atualização da busca, os PARECERISTAS não encontraram estudos que atendessem aos critérios estabelecidos, seja no tratamento da população-alvo (pacientes com LMC Ph+ em uso de dois ou mais inibidores de tirosina quinase), no comparador (tratamento atualmente disponível e aprovado - dasatinibe ou nilotinibe, medicamentos esses que na prática clínica são usados em terceira linha de tratamento) ou no delineamento estabelecido (revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados de fase III, ou ensaios clínicos randomizados de fase III, e na ausência desses delineamentos, estudos observacionais bem delineados com seguimento mínimo de um ano, principalmente para desfechos de segurança).

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
Breccia et al., 2022	Resumo
Atallah et al., 2023	População errada
Tesileanu et al., 2023	Tipo de publicação errada
Mauro et al., 2022	Resumo
Hughes et al., 2022	Resumo
Mauro et al., 2023	Resumo
Atallah et al., 2023	Resumo
Breccia et al., 2023	Resumo
Cortes et al., 2022	Resumo
Garcia-Gutiérrez et al., 2021	Resumo
Gugliotta et al., 2020	Resumo

Khadadah et al., 2022	Resumo
Kockerol et al., 2023	Resumo
Levy et al., 2022	Resumo
Luna et al., 2023	Resumo
Mauro et al., 2021(a)	Resumo
Mauro et al., 2021(b)	Resumo
Pérez-Lamas et al., 2021	Resumo
Rea et al., 2022	Resumo
PARECERISTA	
Estudo	Razão para exclusão
Cortes et al., 2022 (39)	Protocolo de ensaio clínico
Atallah et al., 2023 (40)	Revisão sistemática com comparação indireta ajustada. O estudo selecionou diversos delineamentos como: ECR fase III, EC de fase II, revisão retrospectiva, estudo observacional prospectivo multicêntrico, e estudo observacional prospectivo unicêntrico.
EUCTR2021-000678-27-DE (41)	Registro de ensaio clínico
EUCTR2020-006057-21-DE (42)	Registro de ensaio clínico
EUCTR2022-000995-21-NL (43)	Registro de ensaio clínico
CTRI/2021/12/038740 (44)	Registro de ensaio clínico
Hughes et al., 2022 (45)	Pacientes virgens ao tratamento com ITQs
Hochhaus et al., 2024 (46)	Pacientes virgens ao tratamento para LMC-Ph+
Cortes et al., 2023 (47)	Protocolo de ensaio clínico
Cortes et al., 2023 (48)	Resumo de congresso relacionado aos resultados finais do ensaio clínico de fase I
Brümmendorf et al., 2023 (49)	Resumo de congresso
Strickland et al., 2023 (50)	Resumo de congresso

Mauro et al., 2023 (51)	Resultados atualizados de ensaio clínico de fase I, sem comparador.
Hochhaus et al., 2022 (52)	Pacientes virgens ao tratamento com ITQs
Hughes et al., 2022a (53)	Pacientes virgens ao tratamento com ITQs
Hughes et al., 2022b (45)	Pacientes virgens ao tratamento com ITQs
Hughes et al., 2022c (54)	Pacientes virgens ao tratamento com ITQs
Cortes et al., 2021 (55)	Pacientes virgens ao tratamento com ITQs
Hughes et al., 2020 (56)	Estudo de fase I sem comparador.

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

O PROPONENTE excluiu estudos relacionados a outras populações e ao tipo de publicação, sendo a maioria deles resumos de congresso.

Por sua vez, os PARECERISTAS excluíram publicações relacionadas a protocolos de ensaios clínicos, resumos de congressos em sua maioria relacionados a esses protocolos ou a populações diferentes da estabelecida nos critérios da PICO, bem como estudos que apresentavam populações diferentes, sendo a maioria delas relacionada a pacientes recém-diagnosticados, virgens ao tratamento quimioterápico ou virgens a inibidores de tirosina quinase. Também foi excluída uma revisão sistemática que realizou uma comparação indireta ajustada, incluindo em sua busca diversos delineamentos e intervenções comparadoras que não atendiam aos critérios de elegibilidade estabelecidos.

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROponente	
Estudo	PICO
Não apresentado	—
Parecerista	
Estudo	PICO

NCT06427811	Clinical Study of Asciminib in Previously Treated Indian Patients With Ph+ CML-CP Without T315I Mutation and in Patients With Ph+ CML-CP With T315I Mutation (ASC4INDIA) Excluído: não apresenta resultados. Não está recrutando
NCT04216563	ABL001 for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Patients Who Are on Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitor Excluído: estudo fase II
NCT05456191	A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP) (ASC4START) Excluído: fase de recrutamento de paciente
NCT02081378	A Phase I Study of Oral Asciminib (ABL001) in Patients With CML or Ph+ ALL Excluído: estudo fase I
NCT04925479	Study to Determine the Dose and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia Excluído: estudo de fase I/II
NCT04971226	Study to Determine the Dose and Safety of Asciminib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia Excluído: população pediátrica
NCT03595917	ABL001 + Dasatinib + Prednisone + Blinatumomab in BCR-ABL+ B-ALL or CML Excluído: estudo fase I

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<p>O PROPONENTE não apresentou estudos em andamento (ClinicalTrials ou outra base de registro de ensaios clínicos).</p> <p>Por outro lado, os PARECERISTAS conduziram uma pesquisa no ClinicalTrials e identificaram 7 estudos. No entanto, esses estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos na pergunta PICO.</p>

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE

Autor, ano	Título	Tipo de estudo	População	Intervenção (N)	Comparadores (N)	Principais desfechos	Tempo de seguimento
Réa et al., 2021 (31)	<i>A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs</i>	ASCEMBL - Estudo Clínico Randomizado de fase III	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Asciminibe (N = 157)	Bosutinibe (N = 76)	RMM, RCC, tempo para falha de tratamento, sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos sérios, eventos adversos gerais, segurança, tolerabilidade e parâmetros farmacológicos	24 semanas
Yuda et al., 2022 (53)	<i>Asciminib vs bosutinib in CML patients pretreated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors: Results from the Japanese subgroup analysis of ASCEMBL study</i>	ASCEMBL - Estudo Clínico Randomizado de fase III Análise de subgrupo de pacientes japoneses	Pacientes adultos japoneses com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Asciminibe (N = 13)	Bosutinibe (N = 3)	RMM, RCC, tempo para falha de tratamento, sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos sérios, eventos adversos gerais, segurança, tolerabilidade e parâmetros farmacológicos	96 semanas
Hochhaus et al., 2023 (8)	<i>Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL</i>	ASCEMBL - Estudo Clínico Randomizado de fase III	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Asciminibe (N = 84)	Bosutinibe (N = 15)	RMM, RCC, tempo para falha de tratamento, sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos sérios, eventos adversos gerais, segurança, tolerabilidade e parâmetros farmacológicos	96 semanas
Réa et al., 2023 (56)	<i>Health-related quality of life of patients with resistant/intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia treated with asciminib or bosutinib in the phase 3 ASCEMBL trial</i>	ASCEMBL - Estudo Clínico Randomizado de fase III	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Asciminibe (N = 157)	Bosutinibe (N = 76)	Aspectos da qualidade de vida relacionada à saúde e experiência dos pacientes no tratamento, que foram mensurados utilizando 4 questionários: 1) MDASI-CML: Questionário validado com 26 itens medindo a gravidade de sintomas (escala 0-10) e interferência em atividades diárias. 2) EQ-5D-5L: Medida padronizada de	48 semanas

						saúde com cinco dimensões e escala visual (0-100) para qualidade de vida relacionada à saúde. 3) PGIC-CML: Avaliação da mudança nos sintomas de LMC em uma escala de sete opções. 4) WPAI-CML: Questionário com seis itens medindo o impacto da LMC no trabalho e atividades diárias, expresso em percentagens.	
Atallah et al., 2023 (7)	<i>Matching-adjusted indirect comparison of asciminib versus other treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors</i>	Estudo de comparação indireta (<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>)	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Asciminibe (N = 157)	Ponatinibe, Nilotinibe e Dasatinibe	RMM, RCC e TTD	6 e 12 meses
Luna et al., 2022 (54)	<i>Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pretreated patients with chronic myeloid leukemia</i>	Estudo Observacional Multicêntrico Retrospectivo	Pacientes com LMC com falha terapêutica para ITQs de segunda geração que receberam asciminibe por meio de um programa de acesso gerenciado	Uso de asciminibe com exposição prévia a Ponatinibe (N = 20)	Uso de asciminibe sem exposição prévia a Ponatinibe (N = 32)	Sobrevida livre de evento (Morte, progressão da doença, perda de RCC, perda de resposta hematológica completa, descontinuação do tratamento)	13,7 meses
Pérez-Lamas et al., 2023 (55)	<i>Toxicity of Asciminib in Real Clinical Practice: Analysis of Side Effects and Cross-Toxicity with Tyrosine Kinase Inhibitors</i>	Estudo Observacional Multicêntrico Retrospectivo	Pacientes com LMC com falha terapêutica para ITQs de segunda geração que receberam asciminibe por meio	Asciminibe (N = 77)	Não tem	Toxicidade, taxa de descontinuação, eventos adversos, RMM, RCC	3 anos e 8 meses

			de um programa de acesso gerenciado				
--	--	--	--	--	--	--	--

Notas: LMC Ph+; leucemia mieloide crônica Philadelphia-positivo; ITQ: inibidor da tirosina quinase; RMM: resposta molecular maior; RCC: resposta citogenética completa; TTD: tempo até a descontinuação do tratamento;

Quadro 12. Características dos estudos incluídos pelo demandante e analisados pelo PARECERISTA.

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Financiament o
Réa, 2021/ Hochha us, 2023	Estudo multicêntri co internacio nal	ECR fase 3, aberto e controlado	pacientes com LMC- FC previament e 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 secundári os:</u> taxa de resposta molecula r maior em 96 semanas, taxa de resposta citogenét ica completa (RCC) em 96 semanas,	Estudo patrocinado e financiado pela Novartis Pharmaceutic als Corporation

						resposta molecula r profunda , na 96 semanas, tempo até a falha do tratamen to em 96 semanas, sobrevida livre de progressã o (SLP) em 96 semanas, sobrevida global (SG) em 96 semanas, e seguranç a	
Atallah, 2023	NA	Revisão sistemática com comparaçã o indireta ajustada por por	pacientes para asciminibe; dados agregados de estudos comparado	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	Taxa de Resposta Molecular Maior (RMM): 6 e 12 meses	Estudo financiado pela Novartis Services Inc.

		matching (MAIC)	res (ponatinibe , nilotinibe, dasatinibe) (n=607)		vezes ao dia; Dasatinibe: 100 mg, via oral, uma vez ao dia; Bosutinibe: 500 mg uma vez ao dia	Taxa de Resposta Citogenéti ca Completa (RCC): 6 e 12 meses Tempo até a Resposta Molecular Maior: Comparad o entre os tratament os. Tempo até a Resposta Citogenéti ca Completa: Comparad o entre os tratament os. Taxa de Descontin uação do Tratament o: Avaliada em relação a eventos adversos.	
--	--	--------------------	---	--	--	---	--

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; NA: Não se aplica;

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

A inclusão dos sete estudos apresentados pelo PROPONENTE não atendia aos critérios PICO ajustados pelos PARECERISTAS, especialmente no que diz respeito ao comparador. Dos estudos incluídos, quatro comparavam o asciminibe com o bosutinibe, medicamento não aprovado no rol da saúde suplementar para o tratamento de pacientes com LMC Ph+. Outro estudo realizava uma comparação indireta ajustada com ponatinibe, dasatinibe e nilotinibe, enquanto um estudo observacional multicêntrico retrospectivo comparou grupos em uso de asciminibe com e sem exposição prévia ao ponatinibe. Por fim, um estudo observacional multicêntrico retrospectivo não apresentava grupo comparador. Esses estudos não atendem aos critérios estabelecidos, que requerem a comparação com os tratamentos atualmente disponíveis e aprovados, como dasatinibe ou nilotinibe, medicamentos esses que na prática clínica são usados também como terceira linha de tratamento.

Os PARECERISTAS não identificaram estudos que respondessem integralmente a pergunta PICO, não tendo sido localizados estudos controlados comparando com a estratégia de substituição entre nilotinibe e dasatinibe na situação clínica em questão. Entretanto, mesmo se identificando a discrepância em relação à pergunta elaborada pelos PARECERISTAS, decidiu-se analisar detalhadamente quanto ao risco de viés e certeza da evidência os estudos controlados e a revisão sistemática de comparações indiretas submetidos pelo PROPONENTE (quadros abaixo)

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Quadro 13. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos pelo PROPONENTE e analisados pelos PARECERISTAS

Estudo (Autor, ano)	Taxa de resposta molecular maior (RMM) 24 semanas	Eventos adversos graves			
Réa, 2021 (ASSEMBL)	25,5% com asciminibe vs 13,2% com bosutinibe diferença nas taxas = 12,2% (IC de 95%, 2,19-22,30; P bilateral = 0,029).	Nº de pacientes com ≥1 evento adverso: <u>Asciminibe</u> Todos os graus: 140 (89,7%) Grau ≥3: 79 (50,6%)			

		<u>Bosutinibe:</u> Todos os graus: 73 (96,1%) Grau ≥3: 46 (60,5)%			
	A diferença nas taxas de RMM entre os dois grupos de tratamento foi de 12,2 pontos percentuais, favorecendo o asciminibe. Esta diferença é estatisticamente significativa	Os eventos adversos foram maiores no grupo bosutinibe.			
Hochhaus, 2023 (ASCEMBL)	Taxa de resposta molecular maior (RMM) 96 semanas	Taxa de resposta citogenética completa (RCC) 96 semanas	Taxa de resposta molecular profunda 96 semanas	Sobrevida Global em 2 anos	Sobrevida Livre de Progressão em 2 anos
	37,6% com asciminibe vs 15,8% com bosutinibe diferença nas taxas = 21,8% (IC de 95%, 10,6-33,0).	39,8% com asciminibe vs 16,1% com bosutinibe diferença nas taxas = 23,9% (IC de 95%, 10,3-37,4).	RM4, BCR-ABL1IS ≤0,01%: 17,2% com asciminibe versus 10,5% com bosutinibe. RM4,5, BCR-ABL1IS ≤0,0032%: 10,8% com asciminibe versus 5,3% com bosutinibe.	Asciminibe: 97,3% (IC 95% 92,9 – 99,0) vs Bosutinibe: 98,6% (IC 95%, 90,2 – 99,8)	Asciminibe: 94,4% (IC 95%, 88,6 – 97,3) vs Bosutinibe: 91,1% (IC 95%, 79,5 – 96,3)
	A diferença nas taxas de RMM entre os dois grupos de tratamento foi de 21,8 pontos percentuais, favorecendo o asciminibe. Esta diferença é	A diferença nas taxas de RCC entre os dois grupos de tratamento foi de 23,9 pontos percentuais, favorecendo o asciminibe.	O asciminibe apresentou taxas mais elevadas de respostas moleculares profundas em comparação ao bosutinibe	Não apresentando significância estatística.	Não apresentando significância estatística

	estatisticament e significativa	Esta diferença é estatisticame nte significativa			
	Qualidade de vida 48 semanas	Tempo até a falha de tratamento	x	x	x
	Melhora nos sintomas: 47% no grupo asciminibe vs 20% no grupo bosutinibe	Asciminibe (51%) vs Bosutinibe (82,9%).	x	x	x
	Uma maior porcentagem de pacientes no grupo asciminibe relataram melhoras nos sintomas.	Uma menor proporção de pacientes tratados com asciminibe apresentou falha ao tratamento,	x	x	x
Atallah, 2023 (Asciminibe vs dasatinibe ou asciminibe vs nilotinibe)	Taxa de RMM	Taxa de RCC	x	x	x
	<u>Asciminibe versus dasatinibe</u> (6 meses) 27% vs 21% RR=1,29 IC 95% (0,57 - 2,93)	<u>Asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe</u> (6 meses) 54% vs 15% RR= 3,57 IC 95% (1,42 - 8,98)	x	x	x
		(12 meses) 63% vs 31% RR = 2,03 IC 95% (1,12 - 3,67)			
	Não apresentando significância estatística.	Em 6 e 12 meses o asciminibe apresentou superioridade	x	x	x

		estatisticamente significativa.			
--	--	---------------------------------	--	--	--

[IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RM: Resposta Molecular, RMM: taxa de resposta molecular maior; RCC: taxa de resposta citogenética completa].

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos
<p>O PROPONENTE não apresentou um quadro resumindo os resultados dos estudos incluídos. Em vez disso, essas informações foram descritas ao longo do documento apresentado, nas páginas 40 a 57 do 20242000196_PTC - Revisão Sistemática. Para fins de análise, foram descritos os resultados do estudo clínico randomizado (ECR) ASCEMBL, o principal estudo apresentado pelo PROPONENTE e que originou a comparação indireta ajustada por pareamento, além dos resultados da análise indireta do asciminibe com nilotinibe e dasatinibe, os comparadores-alvo da análise.</p> <p>O ECR ASCEMBL (Réa et al., 2021 (36), e Hochhaus et al., 2023 (35)) incluído pelo PROPONENTE é um estudo randomizado, de fase III, aberto e multicêntrico, realizado para avaliar a eficácia e segurança de asciminibe em comparação a bosutinibe, em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores de tirosina quinase (ITQs). Foram avaliados os desfechos: taxa de incidência cumulativa de resposta molecular maior (RMM), taxa de resposta citogenética completa (RCC), resposta molecular profunda, tempo até a falha do tratamento, sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), e segurança. Foram descritos os desfechos de segurança e RMM, os demais não foram relatados no ClinicalTrials e nem na publicação do estudo.</p> <p>Atallah et al. (2023) (40) realizaram uma comparação indireta ajustada por pareamento para estimar a eficácia relativa de asciminibe em comparação a outros ITQs no tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs e que não possuíam a mutação T315I. Os desfechos avaliados foram a taxa de RMM em 6 e 12 meses, a taxa de RCC em 6 e 12 meses, o tempo até a RMM em 6 e 12 meses, o tempo até a RCC em 6 e 12 meses e o tempo até a descontinuação do tratamento.</p> <p>Nos resultados apresentados pelo PROPONENTE, os únicos desfechos reportados para a comparação asciminibe versus dasatinibe foram: RMM (sem significância estatística). Em relação à comparação asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe, apenas o desfecho RCC foi avaliado, demonstrando superioridade do asciminibe em relação aos demais ITQs. E para a comparação entre asciminibe versus nilotinibe, apenas o desfecho descontinuação do tratamento foi analisado; para esse desfecho a avaliação foi prejudicada devido ao não atingimento da mediana de tempo de tratamento. Estes resultados foram os que os PARECERISTAS incluíram no quadro de resultados.</p> <p><u>RMM:</u></p> <p>a) ECR ASCEMBL (36)</p> <p><u>Réa, 2021:</u></p> <p>A taxa de resposta molecular maior (RMM) em 24 semanas nos pacientes (população geral) tratados com asciminibe foi estatisticamente superior à dos tratados com bosutinibe (diferença de riscos 12,2% (IC de 95%, 2,19-22,30). Na análise de subgrupo, essa superioridade aconteceu nos subgrupos:</p>

Pacientes do sexo feminino (diferença de riscos 20,4 [7,2-33,7])

Pacientes de 18 a menos de 65 anos (diferença de riscos 12,7 [1,3-24,0])

Pacientes que falharam à terapia prévia com inibidor de tirosina quinase (ITQ) (diferença de riscos 15,5 [5,3-25,7])

Linha de tratamento ≥ 5 (diferença de riscos 16,1 [3,2-29,1])

Pacientes com mutação BCR-ABL1 não detectada (diferença de riscos 13,7 [2,8-24,5])

Pacientes com BCR-ABL1 com nível de transcrição $\geq 1\%$ (diferença de riscos 12,8 [2,7-22,9])

Nos demais subgrupos, o asciminibe não apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação ao bosutinibe.

Hochhaus, 2023

A taxa de resposta molecular maior (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]). Na análise de subgrupo, essa superioridade aconteceu nos subgrupos:

Pacientes com resposta citogenética maior (diferença de riscos 40,7 [20,4-61,0])

Pacientes do sexo feminino (diferença de riscos 33,0 [20,1-46,6])

Pacientes da raça branca (diferença de riscos 21,2 [8,2-34,2])

Pacientes de 15 a menos de 65 anos (diferença de riscos 26,0 [14,4-37,6])

Pacientes que falharam à terapia prévia com inibidor de tirosina quinase (ITQ) (diferença de riscos 23,1 [11,5-34,7])

Pacientes com 3 terapias anteriores de ITQ (diferença de riscos 26,8 [8,0-44,0])

Pacientes com mutação BCR-ABL1 não detectada (diferença de riscos 21,7 [9,3-34,1])

Pacientes com BCR-ABL1 com nível de transcrição $\geq 1\%$ (diferença de riscos 20,6 [9,4-31,8])

Nos demais subgrupos, o asciminibe não apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação ao bosutinibe.

b) Atallah et al., 2023 (40)

Asciminibe versus dasatinibe: Em 6 meses, a taxa de resposta molecular maior (RMM) foi de 27% nos pacientes tratados com asciminibe, em comparação a 21% nos pacientes tratados com dasatinibe. A razão de risco (RR) foi de 1,29, com intervalo de confiança de 95% entre 0,57 e 2,93, o que não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

RCC:

a) ECR ASCEMBL (36)

Hochhaus, 2023

Na semana 24, a taxa de resposta citogenética completa (RCC) foi de 40,8% no grupo tratado com asciminibe, em comparação a 24,2% no grupo tratado com bosutinibe. Após ajuste para o status de

resposta citogenética parcial (RCP) na linha de base, a diferença nas taxas de RCC na semana 24 entre os dois grupos foi de 17,3%, com intervalo de confiança de 95% entre 3,62 e 30,99.

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.

b) Atallah et al., 2023 (40)

Asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe: A taxa de resposta citogenética completa (RCC) em 6 meses foi maior no grupo tratado com asciminibe (54%) em comparação aos grupos tratados com nilotinibe ou dasatinibe (15%). A razão de risco (RR) foi de 3,57, com intervalo de confiança de 95% entre 1,42 e 8,98, indicando superioridade estatisticamente significativa do asciminibe.

Em 12 meses, com taxa de RCC de 63% versus 31% nos grupos tratados com nilotinibe ou dasatinibe. A razão de risco foi de 2,03, com intervalo de confiança de 95% entre 1,12 e 3,67, demonstrando novamente a superioridade estatisticamente significativa do asciminibe.

RM profunda:

a) ECR ASCEMBL (36)

Hochhaus, 2023

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.

Esses resultados demonstram que o asciminibe apresentou taxas mais elevadas de respostas moleculares profundas em comparação ao bosutinibe na semana 96 de tratamento.

Não foram encontrados resultados para a comparação asciminibe e nilotinibe ou dasatinibe em relação a este desfecho

Tempo até a falha do tratamento

a) ECR ASCEMBL (36)

Hochhaus, 2023:

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%).

Além disso, a mediana de tempo até a falha de tratamento foi maior para o grupo asciminibe (24 meses) em comparação ao grupo bosutinibe (6 meses).

SLP

a) ECR ASCEMBL (36)

Hochhaus, 2023:

A taxa de SLP em 2 anos foi de 94,4% (IC 95%, 88,6 – 97,3) com asciminibe e 91,1% (IC 95%, 79,5 – 96,3) com bosutinibe. Não apresentando significância estatística.

Não foram encontrados resultados para a comparação asciminibe e nilotinibe ou dasatinibe em relação a este desfecho

SG

a) ECR ASCEMBL (36)

Hochhaus, 2023:

A taxa de SG em 2 anos foi de 97,3% (IC 95% 92,9 – 99,0) com asciminibe e 98,6% (IC 95%, 90,2 – 99,8) com bosutinibe. Não apresentando significância estatística.

Não foram encontrados resultados para a comparação asciminibe e nilotinibe ou dasatinibe em relação a este desfecho

Qualidade de Vida

a) ECR ASCEMBL (36)

Hochhaus, 2023:

Quatro questionários de resultados relatados pelos pacientes (PROs) foram utilizados para avaliar diferentes aspectos da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e da experiência dos pacientes durante o tratamento. Esses questionários foram aplicados eletronicamente no início (exceto o Impressão Global do Paciente sobre a Mudança - LMC [PGIC-CML]) e durante as visitas clínicas nas semanas 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 e 96, enquanto os pacientes permaneciam em tratamento randomizado. Os quatro questionários foram: 1) sintomas da LMC e interferência na vida diária (MDASI-CML); 2) QVRS geral dos pacientes (EQ-5D-5L); 3) impressão dos pacientes sobre a mudança nos sintomas da LMC (PGIC-CML); e 4) impacto na atividade profissional e atividades diárias (WPAI-CML). As análises de PRO são baseadas no corte de dados do estudo de 48 semanas.

Não foram observadas diferenças significativas nas pontuações iniciais do MDASI-CML entre os grupos tratados com asciminibe e bosutinibe. No entanto, o PGIC-CML 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).

A interpretação do impacto do tratamento na produtividade laboral foi limitada devido à baixa proporção inicial de pacientes empregados (asciminibe: 46%; bosutinibe: 36%), com apenas 27 pacientes empregados no grupo asciminibe e 8 no grupo bosutinibe. Portanto, não foram observadas diferenças claras entre os grupos de tratamento quanto ao impacto no trabalho.

Por se tratar de desfechos subjetivos e um estudo aberto, os resultados podem ter sido influenciados pela ausência de mascaramento.

Não foram encontrados resultados para a comparação asciminibe e nilotinibe ou dasatinibe em relação a este desfecho

Segurança:

a) ECR ASCSEMBL (36)

Réa, 2021:

Em relação à segurança, uma menor proporção de pacientes tratados com asciminibe (50,6%) apresentou eventos adversos graves, em comparação aos pacientes tratados com bosutinibe (60,5%).

Além disso, uma menor proporção de pacientes tratados com asciminibe (63,5%) apresentou eventos adversos relacionados ao tratamento, em comparação aos pacientes tratados com bosutinibe (88,2%).

A proporção de eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo foi maior no grupo bosutinibe (21,1%) do que no grupo asciminibe (5,8%). 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.

Não foram encontrados resultados para a comparação asciminibe e nilotinibe ou dasatinibe em relação a este desfecho.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 14. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTA
Ferramenta	AMSTAR, ROBINS-I e RoB-2	Adequada para o delineamento incluído pelo PROPONENTE	Não aplicado
Revisores envolvidos	Não informado	Não adequado	Não aplicado
Resolução divergências	Não informado	Não adequado	Não aplicado

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

As ferramentas de análise de risco de viés e qualidade metodológica utilizadas pelo PROPONENTE estavam adequadas para os delineamentos dos estudos incluídos. No entanto, não foi informado quantos revisores estavam envolvidos na análise, nem como as divergências foram resolvidas.

Por sua vez, os PARECERISTAS realizaram análise de risco de viés dos estudos incluídos pelo PROPONENTE (revisão sistemática com comparação indireta ajustada por pareamento (Atallah et al., 2023) (40) e do ECR ASCEMBL que origina as comparações da mesma revisão sistemática). Os demais estudos individuais submetidos, de delineamento observacional e não controlados, não tiveram sua qualidade analisada de forma expressa pelos PARECERISTAS.

Quadro 15. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

	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 ASCEMBL pela ferramenta RoB 2.0

Notas: RMM: resposta molecular maior; RCC: resposta citogenética completa

	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

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

Parâmetros	Atallah <i>et al.</i> , 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?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Parcial <input type="radio"/> 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?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Parcial <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Incluiu apenas estudos observacionais	
Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> 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?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> 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?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Sem metanálise
Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não
Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> 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?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Sem metanálise
Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não

Fonte: Shea et al, 2017 (51)

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA - RoB-2.

ECR ASCEMBL	Réa, 2021 / Hochhaus, 2023
Viés no Processo de Randomização	Baixo risco <i>Justificativa: A randomização foi realizada de forma adequada, utilizando um sistema gerado por computador. A alocação foi mascarada até a inscrição dos participantes.</i>
Viés Devido a Desvios da Intervenção Pretendida	Algumas preocupações <i>Justificativa: Todos os envolvidos estavam cientes das intervenções. Devido ao conhecimento das intervenções, alguns participantes podem ter ajustado seu comportamento.</i>
Viés Devido a Dados Faltantes (Taxa de resposta molecular maior)	Baixo risco <i>Justificativa: A maioria dos dados estavam disponíveis.</i>

Viés Devido a Dados Faltantes (Taxa de resposta citogenética completa)	Baixo risco <i>Justificativa: A maioria dos dados estavam disponíveis.</i>
Viés Devido a Dados Faltantes (Taxas de resposta molecular profunda)	Baixo risco <i>Justificativa: A maioria dos dados estavam disponíveis.</i>
Viés Devido a Dados Faltantes (Tempo até a falha do tratamento)	Baixo risco <i>Justificativa: A maioria dos dados estavam disponíveis.</i>
Viés Devido a Dados Faltantes (Sobrevida livre de progressão)	Baixo risco <i>Justificativa: A maioria dos dados estavam disponíveis.</i>
Viés Devido a Dados Faltantes (Sobrevida global)	Baixo risco <i>Justificativa: A maioria dos dados estavam disponíveis.</i>
Viés Devido a Dados Faltantes (Qualidade de vida)	Baixo risco <i>Justificativa: A maioria dos dados estavam disponíveis.</i>
Viés Devido a Dados Faltantes (Eventos adversos)	Baixo risco <i>Justificativa: A maioria dos dados estavam disponíveis.</i>
Viés na Mensuração do Desfecho (Taxa de resposta molecular maior)	Baixo risco <i>Justificativa: desfechos objetivos provavelmente não são influenciados pela falta de mascaramento.</i>
Viés na Mensuração do Desfecho (Taxa de resposta citogenética completa)	Baixo risco <i>Justificativa: desfechos objetivos provavelmente não são influenciados pela falta de mascaramento.</i>
Viés na Mensuração do Desfecho (Taxas de resposta molecular profunda)	Baixo risco <i>Justificativa: desfechos objetivos provavelmente não são influenciados pela falta de mascaramento.</i>
Viés na Mensuração do Desfecho (Tempo até a falha do tratamento)	Baixo risco <i>Justificativa: desfechos objetivos provavelmente não são influenciados pela falta de mascaramento.</i>
Viés na Mensuração do Desfecho (Sobrevida livre de progressão)	Baixo risco <i>Justificativa: desfechos objetivos provavelmente não são influenciados pela falta de mascaramento.</i>
Viés na Mensuração do Desfecho (Sobrevida global)	Baixo risco <i>Justificativa: desfechos objetivos provavelmente não são influenciados pela falta de mascaramento.</i>
Viés na Mensuração do Desfecho (Qualidade de vida)	Alto risco <i>Justificativa: desfechos subjetivos são influenciados pela falta de mascaramento.</i>
Viés Devido a Dados Faltantes (Eventos adversos)	Baixo risco

	<i>Justificativa: desfechos objetivos provavelmente não são influenciados pela falta de mascaramento.</i>
Viés Devido à Seleção do Desfecho Reportado (Taxa de resposta molecular maior)	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo parece relatar consistentemente os principais desfechos de interesse, como especificado no protocolo do ensaio clínico.</i>
Viés Devido à Seleção do Desfecho Reportado (Taxa de resposta citogenética completa)	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo parece relatar consistentemente os principais desfechos de interesse, como especificado no protocolo do ensaio clínico. Não há indícios claros de que os autores tenham selecionado resultados específicos com base na significância estatística ou magnitude do efeito.</i>
Viés Devido à Seleção do Desfecho Reportado (Taxas de resposta molecular profunda)	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo parece relatar consistentemente os principais desfechos de interesse, como especificado no protocolo do ensaio clínico.</i>
Viés Devido à Seleção do Desfecho Reportado (Tempo até a falha do tratamento)	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo parece relatar consistentemente os principais desfechos de interesse, como especificado no protocolo do ensaio clínico.</i>
Viés Devido à Seleção do Desfecho Reportado (Sobrevida livre de progressão)	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo parece relatar consistentemente os principais desfechos de interesse, como especificado no protocolo do ensaio clínico.</i>
Viés Devido à Seleção do Desfecho Reportado (Sobrevida global)	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo parece relatar consistentemente os principais desfechos de interesse, como especificado no protocolo do ensaio clínico.</i>
Viés Devido à Seleção do Desfecho Reportado (Qualidade de vida)	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo parece relatar consistentemente os principais desfechos de interesse, como especificado no protocolo do ensaio clínico.</i>
Viés Devido à Seleção do Desfecho Reportado (Eventos adversos)	Baixo risco <i>Justificativa: O estudo parece relatar consistentemente os principais desfechos de interesse, como especificado no protocolo do ensaio clínico.</i>

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
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	+	-	+	+	+	-

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.

Judgement
✗ High
- Some concerns
+ Low

Figura 3. Risco de viés do ECR incluído pelo PROPONENTE e analisado pelos PARECERISTAS

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA - AMSTAR-2.

Atallah, 2023	
1.As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho)	Sim. A revisão claramente define a população (pacientes com leucemia mieloide crônica em fase crônica que falharam em dois ou mais inibidores de tirosina quinase), a intervenção (asciminibe), a comparação (outros TKIs como ponatinib, nilotinib e dasatinib) e os desfechos (taxas de resposta molecular maior e resposta citogenética completa).
2.O relato continha uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relato justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (ITEM CRÍTICO)	Parcialmente sim O artigo não menciona que os métodos foram definidos em algum protocolo ou a publicação via PRÓSPERO. Mas, o artigo menciona que os métodos foram definidos antes da análise, e qualquer desvio foi justificado, conforme as diretrizes PRISMA.
3.Os autores da revisão justificaram a escolha dos desenhos dos estudos incluídos? Possibilidades de respostas: “Sim” e “Não”	Sim. Os autores explicam a escolha dos desenhos dos estudos, destacando a necessidade de incluir estudos que abordam o tratamento em pacientes que falharam em múltiplos TKIs.
4.Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura? (ITEM CRÍTICO)	Não Os autores não disponibilizam as palavras-chave e/ou estratégias de busca possíveis.

5. Os autores realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Não. O texto não menciona explicitamente que a seleção dos estudos foi realizada em duplicata, o que poderia aumentar a confiabilidade dos resultados.
6. Os autores realizaram a extração dos dados em duplicata?	Não. Assim como na seleção, não há menção de que a extração de dados foi feita em duplicata, o que é uma prática recomendada.
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa pela exclusão? (ITEM CRÍTICO)	Sim. O artigo fornece uma lista de estudos excluídos e as razões para a exclusão.
8. Os autores descrevem os estudos incluídos com detalhamento adequado?	Parcialmente Sim O autor não relata o contexto da pesquisa e o tempo de acompanhamento.
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão? (ITEM CRÍTICO)	Não. Os autores não apresentam os resultados de risco de viés
10. Os autores da revisão reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Não. Os autores não mencionam financiamentos dos estudos individuais.
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação de resultados estatísticos? (ITEM CRÍTICO)	Não foi realizada meta-análise
12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não foi realizada meta-análise
13. Os autores da revisão explicaram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? (ITEM CRÍTICO)	Não foi realizado risco de viés.
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim. A heterogeneidade foi discutida, e os autores explicaram as variações nos resultados entre os estudos.
15. Se foi realizada uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (ITEM CRÍTICO)	Não foi realizada meta-análise
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer	Sim. Os autores relataram conflitos de interesse e financiamento recebido, o que é importante para a transparência.

financiamento que eles tenham recebido para a realização da revisão?	
Resultado final	Criticamente baixa.

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE realizou a avaliação do risco de viés dos principais desfechos do ensaio clínico randomizado ASCEMBL (36), utilizando a ferramenta RoB 2.0. O desfecho de eventos adversos gerais foi classificado com risco de viés incerto no domínio de mensuração do desfecho, devido ao caráter aberto do estudo. No entanto, após a análise dos PARECERISTAS, 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) deveria ser penalizado como alto risco de viés no domínio mensuração do desfecho.

Para a comparação indireta (MAIC) realizada por Atallah et al., 2023 (40) a qualidade metodológica da revisão sistemática foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2. Além disso, a qualidade dos estudos primários incluídos na MAIC foi avaliada utilizando RoB 2.0 para os ensaios clínicos randomizados e ROBINS-I para os estudos não randomizados. Entretanto, como a revisão sistemática já é avaliada pela ferramenta AMSTAR-II, não há necessidade da avaliação dos estudos primários incluídos na revisão. 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.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

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: 37,8% 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 _{4,6} , 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

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 adversos 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: 90,1% 96 semanas: Asciminibe: 91,0% Bosutinibe: 97,4%	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
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
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

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%: 0,86 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	Asciminibe: Não alcançado Dasatinibe: 14 meses	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

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

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA

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 ^c	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, BCR-ABL1IS ≤0,01%: 10,5%	-	233 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
	RM4,5, BCR-ABL1IS ≤0,0032%: 10,8%	RM4,5, BCR-ABL1IS ≤0,0032%: 5,3%				
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%)	Todos os graus: 73 (96,1%)	-	233 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
	Grau ≥3: 79 (50,6%)	Grau ≥3: 46 (60,5%)				
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
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

Legenda: * ECR ASCEMBL; **Rossi et al. (2013), Tan et al. (2019); ***Ibrahim et al. (2010)

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE avaliou a certeza geral da evidência do ensaio clínico randomizado (ECR) ASCEMBL (36) e das comparações realizadas pela revisão sistemática com comparação indireta ajustada por pareamento (Atallah et al., 2023) (40).

Para o ECR ASCEMBL (36), o PROPONENTE avaliou a certeza da evidência pelo sistema GRADE como alta para todos os desfechos. No entanto, para o desfecho de qualidade de vida (um desfecho subjetivo), a certeza da evidência deveria ser classificada como BAIXA, devido à penalização no domínio de risco de viés do GRADE, devido ao Viés na Mensuração do Desfecho e Viés Devido a Desvios da Intervenção Pretendida. Os demais desfechos os PARECERISTAS avaliaram com certeza de evidência MODERADA devido ao Viés Devido a Desvios da Intervenção Pretendida.

Atallah et al. (2023) identificaram diferenças significativas nos delineamentos dos estudos comparativos analisados. O ensaio de referência fundamentou-se em dados de pacientes individuais do grupo de asciminibe no estudo ASCEMBL, um ensaio clínico randomizado de fase III. Em contrapartida, os ensaios comparativos incluíram estudos observacionais, os quais estão sujeitos a viés de seleção e fatores de confusão. Desta forma, as comparações indiretas apresentaram certeza geral de evidência muito baixa.

As comparações do asciminibe versus dasatinibe (Taxa de resposta molecular maior (6 meses)) apresentaram certeza geral da evidência muito baixa. Isso se deve ao risco de viés dos estudos observacionais incluídos na análise, à evidência indireta decorrente da comparação realizada, e imprecisão (a comparação indireta aponta que para o desfecho não há diferença estatisticamente significativa entre as comparações).

As comparações do asciminibe versus dasatinibe/nilotinibe (Taxa de resposta citogenética completa (6 e 12 meses)) apresentaram certeza geral da evidência muito baixa. Isso se deve ao risco de viés dos estudos observacionais incluídos na análise, à evidência indireta decorrente da comparação realizada, e imprecisão (a comparação indireta aponta que para o desfecho não há diferença estatisticamente significativa entre as comparações).

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
Sumário da evidência	<p>Foram incluídos um ensaio clínico randomizado de fase 3, denominado ASCEMBL, uma comparação indireta (MAIC) e dois estudos observacionais. No ASCEMBL, asciminibe demonstrou taxa de RMM em 96 semanas superior a bosutinibe (diferença de 21,7%; IC 95%: 10,53-32,95) com menor incidência de eventos adversos graves (56,4% versus 68,4%) e menor taxa de descontinuação por eventos adversos (7,7% versus 26,3%). Na MAIC, asciminibe foi superior a nilotinibe/dasatinibe para taxa de RCC em 12 meses (63% versus 31%) e a ponatinibe para taxa de RMM em 12 meses (34% versus 23%). 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</p>	<p>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 ASCEMBL, que comparou a eficácia e segurança do asciminibe com o bosutinibe. No entanto, o bosutinibe não é um comparador relevante, pois não está aprovado no rol da ANS para o tratamento de pacientes com LMC Ph+.</p> <p>Na análise dos PARECERISTAS, o desfecho de qualidade de vida do ECR ASCEMBL apresentou alto risco de viés devido à ausência de cegamento, resultando em baixa certeza da evidência. Para os demais desfechos, tendo em conta o Viés Devido a Desvios da Intervenção, a certeza da evidência foi considerada moderada.</p> <p>Além disso, para comparar a eficácia do asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe, o PROPONENTE incluiu uma revisão sistemática que realizou uma comparação indireta ajustada por pareamento (Atallah et al., 2023). Nessa análise, os únicos desfechos que reportaram a comparação asciminibe versus dasatinibe foram: resposta molecular maior (sem significância estatística) e tempo até a falha do tratamento (sem diferença entre os grupos). Para a comparação asciminibe versus nilotinibe, apenas o desfecho de descontinuação do tratamento foi analisado, sem grande diferença de superioridade devido ao não atingimento da mediana de tratamento. Em relação à comparação asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe, apenas o desfecho de resposta citogenética completa foi avaliado, demonstrando superioridade do asciminibe em relação aos demais inibidores de tirosina quinase.</p>

		Os PARECERISTAS conduziram avaliação do risco de viés e análise GRADE, considerando os estudos incluídos pelo PROPONENTE.
Limitações	PROponente não apresentou	<p>O PROPONENTE não apresentou limitações relacionadas aos estudos incluídos no dossiê. 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.</p> <p>Embora os inibidores de segunda geração, como nilotinibe e dasatinibe, sejam tipicamente utilizados em segunda linha de tratamento, na prática clínica eles podem ser empregados como terapia de terceira linha. Portanto, a ausência de evidências diretas comparando a eficácia e segurança do asciminibe versus esses comparadores representa uma limitação da análise apresentada pelo PROPONENTE.</p> <p>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 no rol da ANS para o tratamento de pacientes com LMC Ph+ em estágios mais avançados da doença. Tal limitação deve ser considerada na análise da incorporação do asciminibe.</p>
Conclusões	Atualmente, não há opções de tratamento eficazes e seguras para pacientes com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs incorporadas ao Rol da ANS, o que limita a prática clínica à alternância entre nilotinibe e dasatinibe, intervenção considerada pouco efetiva. Neste cenário, asciminibe é um ITQ de terceira geração e o único avaliado em um ensaio	A conclusão apresentada pelo PROPONENTE não se mostra adequada ao objetivo da análise e não está devidamente alinhada com os achados observados, que apontam para uma limitação metodológica importante. Especificamente, o PROPONENTE concluiu pela recomendação de incorporação do asciminibe, apesar da limitação crítica identificada na análise, que é a ausência de evidências diretas comparando a eficácia e segurança do asciminibe aos inibidores de tirosina quinase de segunda

	clínico randomizado e controlado para esta indicação. As evidências científicas apresentadas neste dossiê demonstraram sua superioridade em atingir RMM e/ou RCC, comparado aos demais ITQs de segunda geração, além de seu perfil de segurança mais favorável, com menor incidência de eventos adversos graves e taxas de descontinuação.	geração nilotinibe e dasatinibe. Essa discrepância entre a conclusão e os resultados observados deve ser considerada na tomada de decisão.
--	--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Sem comentários adicionais

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto

Elemento	PROPONENTE	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	As referências relevantes foram citadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-utility
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade do asciminibe versus nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe para o tratamento de pacientes adultos com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs, considerando o horizonte temporal lifetime, empregando o modelo de sobrevida particionada, avaliando os desfechos resposta citogenética completa, resposta citogenética molecular e QALYs.</p> <p>A avaliação econômica realizada pelo PROPONENTE foi completa, comparando os custos e os desfechos em saúde das tecnologias. Todavia, o asciminibe é indicado como terceira linha no tratamento da LMC, o que per se teria apenas o bosutinibe como comparador. Porém, o PROPONENTE considerou a comparação com o nilotinibe e dasatinibe, que são ITQs de segunda geração, devido ao uso desses em substituição ao imatinibe (ITQ de primeira geração). Ademais, a comparação de asciminibe versus nilotinibe e asciminibe versus dasatinibe foi realizada por meio da comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC).</p> <p>O uso de estudos com comparações indiretas é uma abordagem frequente em avaliações econômicas, no entanto, é importante levar em consideração que a comparação indireta por meio de MAIC de Atallah et al., (2023) apresentou diferenças importantes no delineamento dos estudos comparativos, pois o ensaio de referência foi baseado nos dados de pacientes individuais (IPD) do grupo de asciminibe no ensaio ASCEMBL, um estudo randomizado de fase III. Os demais estudos eram de delineamento observacional ou fase II de braço único, suscetíveis a vieses de seleção e fatores de confusão. O tamanho da amostra dos estudos incluídos foi pequeno, com exceção do ASCEMBL, resultando em intervalos de confiança amplos, o que reduz a certeza dos dados. Por exemplo, para a comparação com o nilotinibe especificamente, o único ensaio disponível que incluiu dados de resposta foi um ensaio retrospectivo com 26 pacientes, dos quais apenas 6 receberam nilotinibe, enquanto os outros 20 receberam dasatinibe. Além disso, todos os fatores prognósticos identificados deveriam ser ajustados entre os ensaios de referência e os comparadores para eliminar</p>

o máximo possível de viés da comparação, no entanto as variáveis clínicas e laboratoriais que foram ajustadas foram escolhidas porque estavam incluídas nos ensaios comparadores e poderiam ser calculadas para os pacientes no ensaio ASCSEMBL.

O modelo de sobrevida particionada foi desenvolvido a partir de quatro estados de saúde: 1) fase crônica em tratamento; 2) fase crônica sem tratamento; 3) fase acelerada; e 4) fase blástica. Todos os pacientes entram no modelo no estado “Fase crônica em tratamento de 3L”. 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”. Além destes, foram incluídos dois submodelos que consideram o encaminhamento para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico em fase crônica e após progressão, sendo cada um deles subdivididos de acordo com a ocorrência da recidiva da doença. As probabilidades de transição foram estimadas adequadamente a partir das curvas de Kaplan-Meier, que estimaram a taxa de sobrevivência em cada ponto no tempo, considerando os dados do estudo ASCSEMBL. Dentro da plausibilidade biológica, o modelo foi considerado adequado.

Outro ponto limitante foi a comparação de eficácia por meio do desfecho de resposta citológica completa (RCC), dada a limitação de dados de sobrevida disponíveis sobre nilotinibe e dasatinibe na população avaliada nesta ACU. Considerando que há estudos mostrando que o desfecho RCC é um preditor da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, esse desfecho foi usado como parâmetro substituto para as estimativas de efeito na sobrevida no modelo. Apesar das limitações de utilizar um desfecho substituto, essa abordagem é utilizada e aceita em avaliações por agências internacionais, como o NICE, que reconhece que devido à natureza da condição e falta de estudos diretos para sugerir um benefício de sobrevivência para o asciminibe, um desfecho substituto pode ser usado para estimar sobrevivência (NICE, 2022).

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 17**.

Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado
Horizonte temporal	Foi adotado tempo horizonte lifetime, definido como 30 anos, posto que a idade média dos pacientes no recrutamento do estudo ASCSEMBL foi de 52 anos (3).	Tempo adequado: Sim
População-alvo	Pacientes adultos com LMC Philadelphia-positivo (Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Alinhado à PICO: sim Alinhado à PICO do PROPONENTE, entretanto a PICO definida pelo PARECERISTA não considerou o uso

		de bosutinibe como comparador (análise de cenário)
Tecnologia	Cloridrato de asciminibe (nome comercial: Scemblix™)	Alinhado à PICO: Sim Houve detalhamento técnico a respeito da tecnologia avaliada, para levantamento dos custos relevantes a serem considerados.
Comparador	Atualmente não há medicamentos listados no Rol da ANS para o tratamento de pacientes previamente expostos a dois ou mais ITQs. Consequentemente, a prática clínica adota a troca entre os ITQs de segunda geração (nilotinibe ou dasatinibe) como uma terceira linha de tratamento. Por este motivo, no caso base desta análise nilotinibe e dasatinibe foram selecionados como comparadores. O bosutinibe, utilizado como braço controle no estudo ASCSEMBL, foi selecionado como comparador em uma análise de cenário, posto que está registrado no Brasil para LMC e estava em avaliação para incorporação ao Rol da ANS no momento do desenvolvimento deste dossiê (2).	Alinhado ao PICO: Parcialmente A escolha do comparador que ainda estava em processo de inclusão no rol da ANS não foi considerada. Ademais, o bosutinibe não foi incluído no rol da ANS. Dessa forma, os PARECERISTAS optaram por analisar a comparação apenas do nilotinibe e dasatinibe.
Taxa de desconto anual	Conforme a recomendação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, foi aplicada taxa de desconto de 5% para os desfechos de custo e efetividade, posto que foi adotado um tempo horizonte lifetime (4).	Apropriado: Sim Fundamentado nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil
Desfechos de saúde	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxas de resposta (RCC: resposta citogenética completa; RCP: resposta citogenética parcial; RHC: resposta hematológica completa; SR: sem resposta) anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ).	Apropriado: Parcial Considerando apenas a comparação asciminibe versus nilotinibe e dasatinibe (caso base), o PROPONENTE destaca que atualmente não há dados de ensaios diretos para sugerir um benefício de

		<p>sobrevivência para o asciminibe, e por isso utiliza parâmetros substitutos para a estimar a sobrevida e progressão da doença.</p> <p>Sendo assim, as evidências clínicas utilizadas na análise apresentam risco crítico de viés inerentes a evidências indiretas.</p>
Mensuração da efetividade	<p>A medida de efetividade adotada foram anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ). 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), calculada pela diferença de custo dividida pela diferença de AVAQ entre os tratamentos de interesse.</p>	<p>Considerando apenas a comparação asciminibe versus nilotinibe e dasatinibe (caso base), a comparação indireta ajustada por correspondências (MAIC) de Atallah et al. pôde apenas comparar a eficácia entre asciminibe e estes comparadores para o desfecho de resposta citogenética completa (RCC). Visto que a MAIC avaliou apenas RCC, para a distribuição entre resposta citogenética parcial (RCP); resposta hematológica completa (RHC) e sem resposta (SR) foi calculada a distribuição média adotada para ponatinibe e bosutinibe nos processos prévios de avaliação do NICE.</p> <p>Posto que não há dados comparativos de sobrevida, foi necessária a utilização de parâmetros substitutos (RCC) para estimar a sobrevida e progressão da doença.</p> <p>A utilização de parâmetros (desfechos) substitutos provenientes de estudos de comparação indireta trazem incertezas para o modelo, assim como o uso de distribuições de outros ITQs (segunda e terceira geração) para estimar a distribuição da RCP, RHC e SR do nilotinibe/dasatinibe.</p>
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility)	<p>Os dados de qualidade de vida foram avaliados no estudo ASCEMBL através do instrumento EQ-5D-5L em 94% dos pacientes randomizados, a partir deles, as utilidades foram estimadas através de um modelo de</p>	<p>Dados de utilidade para dasatinibe e nilotinibe não estão disponíveis. Devido à indisponibilidade o PROPONENTE, aplicou os dados de utilidade do bosutinibe extraídos do estudo ASCEMBL, sugerindo um</p>

	efeitos mistos de medidas repetidas para o tratamento recebido e para o status de tratamento em andamento ou interrompido.	efeito de classe, visto que nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe são ITQs de segunda geração. Apesar do PROPONENTE considerar essa abordagem conservadora, visto que a utilidade é mais baixa que a relatada em um estudo (Szabo et al.) com pacientes em tratamento da LMC em fase crônica, é inerente ao método a presença de incerteza neste parâmetro.
Estimativa de recursos e custos	<p>O custo de tratamento medicamentoso foi calculado a partir das posologias indicadas em bula e o Preço Fábrica (PF) definido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Nilotinibe é desonerado de Imposto sob Circulação de Serviços e Mercadorias (ICMS) e PIS/COFINS; portanto, foi utilizado o PF sem impostos, para os demais medicamentos utilizou-se o PF 18%.</p> <p>Na lista CMED de maio de 2024, estão registrados, além do medicamento referência, três medicamentos similares/genérico de dasatinibe (Ladizac®, Zevuxa® e dasatinibe monoidratado genérico) que foram considerados no modelo.</p> <p>A estimativa de uso de recursos foi realizada por microcusteio, os custos de procedimentos foram extraídos da CBHPM, de medicamentos da lista CMED e de hospitalização da tabela Planserv.</p>	As estimativas de consumo de recursos foram referenciadas.
Unidade monetária	Valores em reais (R\$)	Adequado
Modelagem	Modelo de sobrevida particionado em Microsoft Excel®, baseado em uma revisão das análises de custo-efetividade já realizadas em LMC pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE).	Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim

Pressupostos do modelo	<p>O modelo foi desenvolvido a partir de quatro estados de saúde: 1) fase crônica em tratamento; 2) fase crônica sem tratamento; 3) fase acelerada; e 4) fase blástica. Além destes, foram incluídos dois submodelos que consideram o encaminhamento para o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico em fase crônica e após progressão, sendo cada um deles subdivididos de acordo com a ocorrência da recidiva da doença. Todos os estados de saúde estão sujeitos a morte. Todos os pacientes entram no modelo no estado “Fase crônica em tratamento de 3L”. 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”.</p>	<p>Apropriada: Sim</p> <p>Os pressupostos estabelecidos são consistentes com a escolha da modelagem adotada.</p>
Métodos analíticos	<p>Calculada uma razão de custo-utilidade incremental baseada no modelo sobrevida particionada, além de análises de sensibilidade univariadas e probabilística.</p>	<p>Apropriado: Sim</p> <p>Foram seguidas boas práticas e recomendações nacionais e internacionais para modelagem para análise de decisão em saúde.</p>
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	<p>Modelo de sobrevida particionada estruturada em planilha de Excel.</p>	<p>A planilha apresentada apresenta clareza e boa reprodutibilidade.</p>

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE

O modelo é transparente quanto à origem dos dados. Entretanto deve-se considerar que alguns parâmetros adotados são provenientes de estimativas de comparação indireta, o que confere incertezas ao modelo. Em virtude da ausência de estudos de comparação head-to-head com dasatinibe e nilotinibe, os dados de efetividade utilizados foram obtidos de uma revisão sistemática de comparação indireta ajustada por correspondência, comprometendo a confiabilidade dos dados (inputs) inseridos no modelo. A MAIC apresentou diferença no delineamento dos estudos incluídos,

método incerto de seleção de fatores prognósticos, tamanho de amostra pequeno com intervalos de confiança amplos; esses fatores aumentam a incerteza associada aos resultados. A resposta citológica completa (RCC) proveniente deste estudo foi utilizada como parâmetro substituto para sobrevida e progressão da doença; apesar de ser uma abordagem aceitável, o uso de parâmetros substitutos contribui para aumentar a incerteza do modelo. Estudos baseados em evidências com baixo nível de certeza têm o potencial de induzir erros nas estimativas de efeito, e consequentemente nas estimativas de custos associados.

Ainda, na ausência de dados de utilidade para os comparadores dasatinibe e nilotinibe, o PROPONENTE considerou os dados de utilidade do bosutinibe, por ser um ITQ de segunda geração, assim como nilotinibe e dasatinibe. Apesar do PROPONENTE considerar essa abordagem conservadora, visto que a utilidade é mais baixa que a relatada em um estudo que estabelece utilidades para pacientes com LMC em fase crônica em tratamento (Szabo et al.), é inerente ao método a presença de incerteza neste tipo de estimativa.

6.2 Resultados

Quadro 22. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	<p>Regime Custo aplicado ao modelo Indução (1 ciclo): R\$ 11.380,23</p> <p>Consolidação (por ciclo): R\$ 11.636,39</p> <p>Total consolidação: (3 ciclos) R\$ 34.909,17</p> <p>Total crise blástica (indução + consolidação): R\$ 46.289,40</p>	A estimativa de uso de recursos foi realizada por microcusteio, os custos de procedimentos foram extraídos da CBHPM, de medicamentos da lista CMED e de hospitalização da tabela Planserv.
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	O relatório apresenta os dados referentes aos custos e fontes utilizadas para a obtenção. São considerados os custos de: tratamento medicamentoso, monitoramento, manejo da doença, eventos adversos, TCTH e fim de vida. As estimativas de uso de recursos e custos foram extraídas de fontes públicas, quando disponíveis, e complementadas ou validadas por	Apropriado: Sim

	especialistas com experiência no tratamento de LMC.	
Análise de sensibilidade	<p>O PROPONENTE conduziu análises de sensibilidade determinísticas univariadas com o diagrama de tornado, e probabilística pelo Método de Monte Carlo.</p> <p>Na análise determinística os parâmetros que mais influenciaram a RCUI na comparação de asciminibe com nilotinibe e dasatinibe, foram a taxa de RCC aplicada à asciminibe, o custo de asciminibe e a intensidade relativa de dose.</p> <p>Na análise probabilística 98% das simulações estavam no quadrante de maior custo e maior efetividade para as duas comparações de asciminibe vs dasatinibe e asciminibe vs nilotinibe.</p>	<p>Apropriado: Sim</p> <p>As análises de sensibilidade foram abrangentes. Houve descrição do efeito de incertezas na amostragem realizada nas estimativas incrementais de custos e de efetividade; como também foram relatados os pressupostos metodológicos.</p>
Caracterização da heterogeneidade	Não se aplica.	Não se aplica.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
Sem comentários adicionais

Quadro 23. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	AVAQ	Diferença de AVAQ	Custo	Diferença de custo	RCUI
Asciminibe	8,26	1,90	R\$ 1.158.358	R\$ 677.716	R\$ 357.195/AVAQ
Nilotinibe	6,36		R\$ 480.643		

Asciminibe	8,26	1,90	R\$ 1.178.609	R\$ 643.294	R\$ 354.324/AVAQ
Dasatinibe	6,44		R\$ 535.315		
Dasatinibe genérico			1,82	R\$ 416.731	R\$ 761.878
Asciminibe	6,93	3,34	R\$1.690.788	R\$ 1.284.462	R\$ 384.614/AVAQ
Bosutinibe	3,59		R\$ 406.326		

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE

Os pontos frágeis do modelo são: ausência de dados de utilidade do dasatinibe e nilotinibe, limitação de evidências clínicas disponíveis sobre nilotinibe e dasatinibe na população avaliada, ausência de dados comparativos de sobrevida, sendo utilizados desfechos substitutos, como resposta citogenética completa, para estimar a sobrevida global e a progressão da doença.

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 24. Componentes da discussão e conclusões

Componente	PROponente	Análise da proposta
Principais achados	A ACU demonstrou que, na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro, asciminibe foi mais efetivo e apresentou incremento de custos comparado aos ITQs de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe) no tratamento de pacientes adultos com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs.	Não houve uma discussão sobre as fraquezas do modelo, principalmente no que se refere às estimativas de efeito comparativo.
Limitações	Não foram descritas	Não foram discutidas as limitações em relação à falta de evidências diretas para obtenção dos parâmetros de efetividade, assim como as limitações

		inerentes a estudos de comparações indiretas por meio de MAIC.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro, asciminibe foi mais efetivo e apresentou incremento de custos comparado aos ITQs de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe) no tratamento de pacientes adultos com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs. Os custos incrementais associados à sua incorporação do Rol da ANS são justificados pela sua melhor eficácia e segurança, que, por consequência, prolongam a duração do tratamento, além de evitar futuros custos associados à progressão da doença.	Não existe evidência direta que comprove que o asciminibe é mais eficaz e seguro que as tecnologias disponíveis no Rol (nilotinibe e dasatinibe). Apesar de os dados estarem disponíveis, deve-se considerar que alguns parâmetros adotados no modelo são provenientes de estimativas obtidas por meio de comparações indiretas, o que confere incertezas ao modelo.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

De acordo com o PROPONENTE, asciminibe foi mais efetivo e apresentou incremento de custos comparado aos ITQs de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe). Essa avaliação é baseada em análise de comparações indiretas.

Há importantes incertezas associadas aos desfechos de efetividade, cujos dados são provenientes de estimativas obtidas por meio de comparações indiretas, com pequeno tamanho de amostra, amplos intervalos de confiança e heterogeneidade entre os estudos que não puderam ser ajustadas.

6.4 Elementos pós-texto

Quadro 25. Elementos pós-texto

Critério	PROponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências foram citadas.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE
Sem comentários adicionais

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

Quadro 26. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Parâmetros	PROONENTE	Análise da proposta	PARECERISTA
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel® (planilha própria)	Adequado	[Microsoft Excel®] (padrão ANS)
Modelo	Dinâmico Modelo de sobrevivência particionado, desenvolvido para a análise de custo-utilidade (ACU), considerando os mesmos estados de saúde, parâmetros clínicos, de uso de recursos e custos. Foram considerados estados de saúde que representam as fases da doença e duração do tratamento, e o possível encaminhamento ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.	Adequado	Estático Planilha padrão da ANS
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			

Tecnologia	Asciminibe	Tecnologia de acordo com formRol e PTC	Asciminibe
Comparador	Nilotinibe Dasatinibe	Adequado	Nilotinibe Dasatinibe
Cenários	<p>Caso base:</p> <ol style="list-style-type: none"> cenário atual sem asciminibe, em que todos os pacientes adultos com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs, recebem nilotinibe ou dasatinibe; cenário projetado, em que há incorporação progressiva de asciminibe. <p>Além do caso base, foram realizadas três análises de cenário: (a) considerando apenas os custos de aquisição dos medicamentos; (b) considerando a incorporação de bosutinibe ao Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS); e (c) considerando a comercialização de dasatinibe exclusivamente genérico.</p>	Adequado	<p>Caso base:</p> <ol style="list-style-type: none"> cenário atual sem asciminibe, em que todos os pacientes adultos com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs, recebem nilotinibe ou dasatinibe; cenário projetado, em que há incorporação progressiva de asciminibe. <p>Além do caso base, foi realizada análise de cenário considerando a comercialização de dasatinibe exclusivamente genérico. Também foi elaborado um cenário considerando o preço CMED PF 18% para o nilotinibe.</p> <p>O cenário com bosutinibe não foi considerado, já que, em decisão recente, não foi incorporado ao Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)</p>
Participação no mercado	<p>No cenário atual: 0% em terapia com asciminibe, 50% com nilotinibe e 50% com dasatinibe.</p> <p>No cenário projetado, considerou-se uma adoção progressiva de asciminibe, iniciando em 10% no primeiro ano até 50% no quinto.</p> <p>As taxas de difusão foram definidas conforme o proposto pela ANS na avaliação do medicamento</p>	Adequado	<p>No cenário atual: 0% em terapia com asciminibe, 50% com nilotinibe e 50% com dasatinibe.</p> <p>No cenário projetado, considerou-se uma adoção progressiva de asciminibe, iniciando em 10% no primeiro ano até 50% no quinto.</p>

	ponatinibe para mesma indicação terapêutica (Unidade de Análise Técnica [UAT] no. 93)		
<i>População</i>			
População	Pacientes adultos com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs	Adequado	Idem
Cálculo da população elegível	<p>A população elegível foi estimada a partir do método epidemiológico:</p> <p>Prevalência de LMC - 7,56 casos a cada 100 mil habitantes</p> <p>Número de beneficiários do sistema de saúde suplementar em 2023 - 50.963.835</p> <p>90% em fase crônica iniciariam o tratamento com ITQ.</p> <p>14,5% teriam necessidade de troca do segundo ITQ.</p> <p>Crescimento anual médio de 2,02%</p>	Adequado	<p>A população elegível foi estimada a partir do método epidemiológico:</p> <p>Prevalência de LMC - 7,56 casos a cada 100 mil habitantes (0,0076%)</p> <p>Proporção de pacientes em fase crônica: 90%</p> <p>Falha na 2º linha de tratamento com ITQs: 14,5%</p>
Subgrupos	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).	Adequado	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS de 04/06/2024).
Componentes e fontes (comparadores)	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).	Adequado	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS de 04/06/2024).
Custos associados	<ul style="list-style-type: none"> • Transplante de células-tronco hematopoiéticas; • Monitoramento; • Manejo da doença; • Eventos adversos; e • Fim de vida. 	Adequado	Foram considerados apenas os custos de manejo dos eventos adversos, considerando que estes seriam os custos com influência em alterações no impacto incremental entre as tecnologias comparadas, e que seriam passíveis de

	Nas demais três análises de cenário o cálculo é feito exclusivamente considerando os parâmetros clínicos para estabelecimento da duração do tratamento extraídos do ASCEMBL e/ou MAIC, conforme descrito na ACU e o custo de aquisição dos medicamentos.		rastreamento no modelo estático.
Custos não incluídos	Não descrito	Adequado	Custos relacionados aos estados de saúde, monitoramento e manejo da doença, encaminhamento ao TCTH, assim como custos com cuidados terminais (custo de fim de vida) devido à restrição da característica estática do modelo.
Ajustes	Todos os parâmetros clínicos de eficácia e segurança utilizados na ACU foram também aplicados a AIO. A duração do tratamento e taxas de resposta foram extraídas do ASCEMBL para asciminibe e bosutinibe e da matching-adjusted indirect comparison (MAIC) de Atallah et al. para nilotinibe e dasatinibe. As estimativas de sobrevida e transição para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) foram extraídas da mesma análise utilizada na ACU. Os eventos adversos foram extraídos do ASCEMBL para asciminibe e bosutinibe e dos estudos individuais para nilotinibe e dasatinibe.	Adequado	Os dados de eventos adversos foram extraídos das bulas dos medicamentos Scemblix®, Sprycel® e Tassigna®. Os valores de referência utilizados para os eventos adversos foram os mesmos utilizados pelo PROPONENTE, (microcusteio conforme Anexo II do material do PROPONENTE).

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE

O PROPONENTE e o PARECERISTA utilizaram metodologias diferentes: a análise de impacto orçamentário proposta pelo PROPONENTE é realizada em combinação da análise de custo-utilidade em um mesmo modelo, que avalia os custos por ciclo, e combina custos dos estados de saúde, monitoramento e manejo da doença, encaminhamento ao TCTH, assim como custos com cuidados terminais (custo de fim de vida). Entre outros parâmetros, o cálculo apresentado pelo PROPONENTE considera o tempo de tratamento com cada alternativa terapêutica. A metodologia usada pelo PROPONENTE foi considerada adequada, entretanto com incertezas nas estimativas de efeito decorrentes de limitações metodológicas dos estudos a partir dos quais os parâmetros de eficácia e segurança comparativos foram obtidos.

O PROPONENTE também avaliou um cenário onde considerou “apenas custos de aquisição de medicamentos”; nesta análise, o custo anual aplicado para cada medicamento foi calculado a partir da multiplicação da probabilidade de o paciente continuar em tratamento a cada mês pelo custo mensal de tratamento. O PARECERISTA considerou este cenário, para fins de comparação entre a análise realizada pelo PROPONENTE e o recálculo do PARECERISTA.

O PARECERISTA utilizou exclusivamente o custo de aquisição dos medicamentos e o custo de eventos adversos advindos da terapia, devido às restrições do modelo estático da planilha.

Quadro 27. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROponente		PARECERISTA	
Ano	População	Ano	População
2024	513	Ano 1	508
2025	523	Ano 2	511
2026	534	Ano 3	514
2027	545	Ano 4	517
2028	556	Ano 5	520
Total	2.671	Total	2.571
Média anual	534,2	Média anual	514

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

A ligeira diferença observada entre os tamanhos das populações calculadas pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se deve à estimativa de crescimento populacional no período.

Quadro 28. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Asciminibe	0%	0%	0%	0%	0%
Nilotinibe	50%	50%	50%	50%	50%
Dasatinibe	50%	50%	50%	50%	50%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Asciminibe	10%	20%	30%	40%	50%
Nilotinibe	45%	40%	35%	30%	25%
Dasatinibe	45%	40%	35%	30%	25%

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Asciminibe	0%	0%	0%	0%	0%
Nilotinibe	50%	50%	50%	50%	50%
Dasatinibe	50%	50%	50%	50%	50%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Asciminibe	10%	20%	30%	40%	50%
Nilotinibe	45%	40%	35%	30%	25%
Dasatinibe	45%	40%	35%	30%	25%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE

O PARECERISTA utilizou as mesmas proporções de market share sugeridas pelo PROPONENTE.

7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE	
Tendo sido identificadas diferenças quanto às metodologias de estimativas de custos, uma nova AIO foi realizada com ajustes em sua estrutura e revisão de valores de custos e parâmetros visando solucionar possíveis incertezas frente às conclusões do modelo compartilhado. Os parâmetros e resultados obtidos por ambos os modelos são apresentados a seguir.	

Quadro 30. Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do relatório
Impacto por cenário	Impacto acumulado em 5 anos <u>considerando apenas custos aquisição medicamento</u> : Cenário de referência (A): R\$ 167.516.230 Cenário projetado (B): R\$ 196.514,217	Adequado	Impacto acumulado em 5 anos: Cenário de referência (A): R\$ 549.168.741,57 Cenário projetado (B): R\$ 638.156.132,85
Impacto incremental	Impacto incremental acumulado em 5 anos: R\$ 28.997.987	Adequado	Impacto incremental acumulado em 5 anos: R\$ 88.987.391,29
Caracterização da incerteza	Análise de sensibilidade determinística, com diagrama de Tornado.	Adequado	Foram realizadas análises de cenários:

	<p>Foram também realizadas as análises de cenários: (a) considerando apenas os custos de aquisição dos medicamentos; (b) considerando a incorporação de bosutinibe ao Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS); e (c) considerando a comercialização de dasatinibe exclusivamente genérico.</p>	<p>a) considerando a comercialização de dasatinibe exclusivamente genérico.</p> <p>Impacto acumulado em 5 anos:</p> <p>Cenário de referência (A):</p> <p>R\$ 455.114.675,52</p> <p>Cenário projetado (B):</p> <p>R\$ 572.431.008,05</p> <p>Impacto incremental acumulado em 5 anos:</p> <p>R\$ 117.316.332,54</p> <p>b) considerando CMED PF 18% para nilotinibe</p> <p>Impacto acumulado em 5 anos:</p> <p>Cenário de referência (A):</p> <p>R\$ 610.057.986,55</p> <p>Cenário projetado (B):</p> <p>R\$ 680.705.630,11</p> <p>Impacto incremental acumulado em 5 anos:</p> <p>R\$ 70.647.643,56</p> <p>c) considerando CMED PF 18% para nilotinibe e dasatinibe exclusivamente genérico.</p> <p>Impacto acumulado em 5 anos:</p> <p>Cenário de referência (A):</p> <p>R\$ 516.003.920,50</p> <p>Cenário projetado (B):</p> <p>R\$ 614.980.505,31</p> <p>Impacto incremental acumulado em 5 anos:</p> <p>R\$ 98.976.584,81</p>
--	---	--

Quadro 31. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROponente			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Asciminibe	R\$ 27.229,09	Não se aplica	CMED mar/2023 PF 18%: Asciminibe
Dasatinibe	R\$ 16.670,41	Não se aplica	CMED mar/2023 PF 18%: Dasatinibe
Nilotinibe	R\$ 16.783,10	Não se aplica	CMED mar/2023 PF 0%: Nilotinibe
Dasatinibe genérico	R\$ 11.323,38	Não se aplica	CMED mar/2023 PF 18%: Dasatinibe
Eventos adversos	A estimativa de uso de recursos foi realizada por microcusteio.	Não se aplica	Os custos de procedimentos foram extraídos da CBHPM, de medicamentos da lista CMED e de hospitalização da tabela Planserv. O microcusteio está detalhado no Apêndice II do material do PROPONENTE.
Parecerista			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Asciminibe	R\$ 27.229,09	Não se aplica	CMED PF 18% ICMS de 04/06/2024)
Dasatinibe	R\$ 17.420,58	Não se aplica	CMED PF 18% ICMS de 04/06/2024)
Nilotinibe*	R\$ 16.783,10	Não se aplica	CMED PF 0% ICMS e PF 18% ICMS de 04/06/2024)
Dasatinibe genérico	R\$ 11.323,38	Não se aplica	CMED PF 18% ICMS de 04/06/2024)

Eventos adversos	Idem PROPONENTE	Não se aplica	Idem PROPONENTE
------------------	-----------------	---------------	-----------------

* A despeito de haver a previsão da possibilidade de desoneração do Imposto sob Circulação de Serviços e Mercadorias (ICMS) para o nilotinibe, considera-se que a prática de utilização de preços com alíquotas menores de ICMS depende de legislação estadual a partir da adesão aos convênios estabelecidos no âmbito da Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ). Dessa forma, o comportamento das isenções pode variar no seu alcance dentro de um estado (aplicável somente a hospitais públicos, por exemplo) e no tempo. Nesse sentido, além do cenário proposto pelo demandante, que considerou PF 0% ICMS, foi elaborado um cenário adicional utilizando PF 18% ICMS.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
Foram considerados apenas os custos de tratamento dos eventos adversos, considerando que estes seriam os custos com influência no impacto incremental. A partir da descrição dos componentes obtidos por microcusteio pelo PROPONENTE, foi possível comparar com a CBHPM mais atualizada. Considerando que nenhum valor foi expressivamente modificado, considerou-se exatamente o mesmo valor que o PROPONENTE para determinar os custos dos eventos adversos.

Quadro 32. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROponente				
Período	Cenário de Referência 1	Cenário 1	Cenário de Referência 2 - Dasatinibe genérico	Cenário 2 - Dasatinibe genérico
2024	R\$ 83.624.719	R\$ 87.986.052	R\$ 68.706.795	R\$ 74.559.921
2025	R\$ 39.971.015	R\$ 45.263.948	R\$ 32.272.469	R\$ 38.365.391
2026	R\$ 22.213.918	R\$ 28.254.633	R\$ 17.673.478	R\$ 24.244.665
2027	R\$ 13.165.425	R\$ 19.640.449	R\$ 10.362.532	R\$ 17.250.675
2028	R\$ 8.541.153	R\$ 15.369.134	R\$ 6.691.478	R\$ 13.900.457
Total	R\$ 167.516.230	R\$ 196.514.217	R\$ 135.706.752	R\$ 168.321.109
Média	R\$ 33.503.246	R\$ 39.302.843	R\$ 27.141.350	R\$ 33.664.222
PARECERISTA				
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário de Referência - Dasatinibe genérico	Cenário 2 - Dasatinibe genérico
2024	R\$ 108.473.802,62	R\$ 114.309.526,87	R\$ 89.895.902,20	R\$ 97.589.416,49
2025	R\$ 109.196.983,04	R\$ 120.946.243,53	R\$ 90.495.226,22	R\$ 105.984.838,08

2026	R\$ 109.877.621,32	R\$ 127.611.363,94	R\$ 91.059.294,14	R\$ 114.438.534,92
2027	R\$ 110.514.431,50	R\$ 134.296.459,32	R\$ 91.587.040,24	R\$ 122.940.024,56
2028	R\$ 111.105.903,09	R\$ 140.992.539,19	R\$ 92.077.212,71	R\$ 131.478.194,00
Total	R\$ 549.168.741,57	R\$ 638.156.132,85	R\$ 455.114.675,52	R\$ 572.431.008,05
Média	R\$ 109.833.748,31	R\$ 127.631.226,57	R\$ 91.022.935,10	R\$ 114.486.201,61

Cenários utilizando CMED 18% para Nilotinibe:

Período	Cenário de Referência	Cenário 3	Cenário de Referência - Dasatinibe genérico	Cenário 4 - Dasatinibe genérico
2024	R\$ 120.500.867,24	R\$ 125.133.885,02	R\$ 101.922.966,81	R\$ 108.413.774,64
2025	R\$ 121.304.230,50	R\$ 130.632.041,50	R\$ 102.602.473,68	R\$ 115.670.636,05
2026	R\$ 122.060.334,74	R\$ 136.139.263,34	R\$ 103.242.007,57	R\$ 122.966.434,32
2027	R\$ 122.767.751,45	R\$ 141.648.451,29	R\$ 103.840.360,19	R\$ 130.292.016,53
2028	R\$ 123.424.802,62	R\$ 147.151.988,95	R\$ 104.396.112,24	R\$ 137.637.643,76
Total	R\$ 610.057.986,55	R\$ 680.705.630,11	R\$ 516.003.920,50	R\$ 614.980.505,31
Média	R\$ 122.011.597,31	R\$ 136.141.126,02	R\$ 103.200.784,10	R\$ 122.996.101,06

Comentários sobre o impacto orçamentário total

Para fins de comparação entre as AIOs, o PARECERISTA considerou o cenário em que o PROPONENTE avalia “apenas custos de aquisição de medicamentos”. Considerando uma progressão (10-50%) o impacto orçamentário total médio calculado pelo PROPONENTE foi de 39 milhões com incorporação do asciminibe e 127 milhões pelo PARECERISTA (cenário com dasatinibe pela marca de referência). A análise de impacto orçamentário proposta pelo PROPONENTE é realizada exclusivamente considerando os parâmetros clínicos para estabelecimento da duração do tratamento e o custo de aquisição dos medicamentos. A análise (recálculo) do PARECERISTA considerou os custos de aquisição do tratamento e eventos adversos, no entanto não considerou a duração do tratamento (probabilidade de o paciente continuar em tratamento a cada mês).

Os valores apresentados no Estudo de análise de impacto orçamentário (Tabela 9, página 17) diferem dos valores apresentados na planilha excel “Planilha Análise de Impacto Orçamentário - AIO” na aba “AIO_cen1” Linha 114 a 132 (cenário base). Para fins de análise, o PARECERISTA considerou os valores da planilha excel.

Adicionalmente foi realizada cálculo considerando o dasatinibe genérico com progressão (10-50%) o impacto orçamentário total médio calculado pelo PROPONENTE foi de 33,6 milhões com incorporação do asciminibe e de 114 milhões pelo PARECERISTA. Neste cenário o PROPONENTE não apresentou detalhadamente os dados do impacto orçamentário total, somente os dados do AIO incremental (página 20 do Estudo de análise de impacto orçamentário).

Quadro 33. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROponente		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência Dasatinibe genérico
2024	R\$ 4.361.334	R\$ 5.823.126
2025	R\$ 5.292.933	R\$ 6.092.922
2026	R\$ 6.040.715	R\$ 6.571.187
2027	R\$ 6.475.025	R\$ 6.888.143
2028	R\$ 6.827.980	R\$ 7.208.979
Total	R\$ 28.997.987	R\$ 32.614.357
Média	R\$ 5.799.597	R\$ 6.522.871
Parecerista		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência Dasatinibe genérico
2024	R\$ 5.835.724,25	R\$ 7.693.514,29
2025	R\$ 11.749.260,49	R\$ 15.489.611,86
2026	R\$ 17.733.742,63	R\$ 23.379.240,78
2027	R\$ 23.782.027,82	R\$ 31.352.984,32
2028	R\$ 29.886.636,09	R\$ 39.400.981,28
Total	R\$ 88.987.391,29	R\$ 117.316.332,54
Média	R\$ 17.797.478,26	R\$ 23.463.266,51
Cenários utilizando CMED 18% para Nilotinibe		
Período	Cenário 3 - Referência	Cenário 4 - Referência Dasatinibe genérico
2024	R\$ 4.633.017,79	R\$ 6.490.807,83
2025	R\$ 9.327.811,00	R\$ 13.068.162,37

2026	R\$ 14.078.928,60	R\$ 19.724.426,75
2027	R\$ 18.880.699,84	R\$ 26.451.656,34
2028	R\$ 23.727.186,33	R\$ 33.241.531,52
Total	R\$ 70.647.643,56	R\$ 98.976.584,81
Média	R\$ 14.129.528,71	R\$ 19.795.316,96

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

Em relação à diferença encontrada entre a análise do PROPONENTE e do PARECERISTA, observou-se uma mudança de um impacto incremental médio anual de **5,7 milhões** (PROponente) com a incorporação do asciminibe para **17,8 milhões** (PARECERISTA).

Os valores de impacto orçamentário incremental apresentados no Estudo de análise de impacto orçamentário (Tabela 9, página 17) diferem dos valores apresentados na planilha excel “Planilha Análise de Impacto Orçamentário - AIO” na aba “AIO_cen1” Linha 114 a 132 (cenário base). Para fins de análise, o PARECERISTA considerou os valores da planilha excel.

No caso da utilização do custo do dasatinibe genérico, observou-se uma mudança de um impacto incremental médio anual de **6,5 milhões** (PROponente) para **23,5 milhões** (PARECERISTA).

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 34. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	PROponente	Análise da proposta
Principais achados	Esta AIO demonstrou que a incorporação de asciminibe ao Rol da ANS para o tratamento de pacientes adultos com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs acarretaria em um impacto orçamentário acumulado em cinco anos, considerando apenas os custos com medicamentos de R\$ 30,3 milhões, posto que não foram considerados os custos de progressão da doença evitados com a maior eficácia e segurança de asciminibe. Os cenários calculados com o	A recálculo do PARECERISTA corrobora com a conclusão do PROPONENTE de que se trata de uma tecnologia que com a incorporação do asciminibe no Rol da ANS apresentaria um custo incremental positivo no horizonte temporal avaliado, sendo que este custo pode ser maior quando considerado o custo de aquisição do medicamento genérico do dasatinibe.

	medicamento de menor preço registrado para dasatinibe genérico aumentaram o impacto orçamentário em 8-14%, atingindo o máximo de R\$ 35,4 milhões.”	
Limitações	<p>“Para a estimativa da população elegível a asciminibe utilizou-se o método epidemiológico, partindo da prevalência estimada de LMC. Optou-se por esta abordagem pois a indicação de asciminibe é para pacientes previamente tratados, ou seja, que já foram diagnosticados e já estavam em tratamento. A proporção de pacientes que necessitará do terceiro ITQ foi extraída de um estudo brasileiro, usado também como fonte para a mesma estimativa realizada pela ANS na UAT no. 93 (5,6). Apesar das incertezas associadas aos parâmetros utilizados, característica comum a doenças raras, as análises de sensibilidade demonstraram que a variabilidade no resultado foi de menos de R\$ 10 milhões.”</p>	<p>O PROPONENTE descreve sobre as incertezas referentes aos parâmetros utilizados no cálculo da estimativa da população pelo método epidemiológico.</p>
Generalização dos achados Implicações para a prática	<p>“Asciminibe é o único ITQ avaliado em um ensaio clínico randomizado de fase 3 para pacientes com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs. Neste cenário, asciminibe foi mais eficaz e seguro do que bosutinibe, um ITQ de segunda geração assim como nilotinibe e dasatinibe, os quais são atualmente empregados nesta etapa do tratamento devido à ausência de opções mais eficazes. O impacto orçamentário decorrente da incorporação de asciminibe foi estimado em R\$ 22,9 milhões, o que representa uma alocação efetiva de recursos em um medicamento cuja base científica embasa a utilização em terceira linha, reduzindo a progressão da doença e seus respectivos custos associados.”</p>	<p>O PROPONENTE descreve a indicação do asciminibe para uso em fase 3 para pacientes com LMC, e que atualmente na prática clínica o nilotinibe e dasatinibe são utilizados nesta etapa do tratamento. No entanto, faltam estudos comparando asciminibe versus nilotinibe e dasatinibe.</p> <p>Conforme o PROPONENTE o asciminibe poderia reduzir a progressão da doença e seus respectivos custos associados.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

Apesar das estimativas de impacto incremental distintas, o novo cálculo realizado pelo PARECERISTA corrobora a conclusão do PROPONENTE de que se trata de uma tecnologia que levará a incremento de custos se incorporada ao rol da saúde suplementar.

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 35. Elementos pós-texto

Critério	PROponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequada	Referências relevantes foram citadas

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 36. Avaliação de outras agências de ATS

Agência	PROPONENTE	PARECERISTA
CDA, Canadá http://www.cadth.ca/	Em agosto de 2022, a Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) recomendou a incorporação de asciminibe ao sistema de saúde canadense para pacientes com LMC em fase crônica após ≥2 ITQs devido à sua superioridade de eficácia em atingir RMM, reconhecendo que este é um desfecho preditor de melhora da sobrevida em longo prazo.	A agência recomenda que a tecnologia seja reembolsada por planos públicos de saúde. Ressalta que a prescrição deve ser feita por clínicos e especialistas. Conforme avaliação econômica, a agência conclui que a tecnologia não representa um "valor bom" para o sistema de saúde, sendo necessária a redução de preço.
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC),	Idem
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Em agosto de 2022, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou a incorporação de asciminibe ao sistema de saúde do Reino Unido para pacientes com LMC em fase crônica após ≥2 ITQs devido à sua superioridade de eficácia comparado a bosutinibe e, reconhecendo que endereça a necessidade não atendida dos pacientes previamente tratados com pelo menos dois ITQs.	O asciminibe foi recomendado, no âmbito da sua autorização de introdução no mercado, como uma opção para o tratamento da LMC Ph+, sem mutação T315I, após 2 ou mais inibidores da tirosina quinase em adultos. É recomendado apenas se a empresa fornecer asciminibe conforme acordo comercial. Apesar das incertezas, as estimativas de custo-efetividade provavelmente estarão dentro da faixa que o NICE considera um uso aceitável dos recursos do NHS.
PBS, Austrália PSD novembro 2022 - Asciminibe	Em julho de 2022, o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) publicou uma primeira recomendação de não incorporação para asciminibe na indicação de LMC em fase crônica após ≥2 ITQs	O PBAC recomendou a listagem exigida pela autoridade de asciminibe para o tratamento de (I) pacientes com LMC positiva para cromossomo Filadélfia (Ph+

	solicitando a revisão e ajuste dos dados clínicos e econômicos apresentados e uma ressubmissão. Em novembro de 2022, com a nova apresentação, o PBAS recomendou a incorporação.	LMC) em fase crônica (FC) ou fase acelerada (FA), que já haviam sido previamente tratados 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.
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home e	Em novembro de 2022, o Scottish Medicines Consortium (SMC) recomendou a incorporação de asciminibe devido à superioridade em atingir RMM para pacientes com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs e sem a mutação T315I, conforme demonstrado pelo estudo ASCEMBL.	Conforme referência indicada pelo PROPONENTE, a indicação clínica dessa tecnologia está sob revisão.

CADTH: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium.

8.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias necessárias para a utilização da tecnologia que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

8.3. Conclusões

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 ASCEMBL, que comparou a eficácia e segurança do asciminibe com o bosutinibe. No entanto, o bosutinibe não é um comparador relevante, pois não está aprovado no rol da ANS para o tratamento de pacientes com LMC Ph+. O PROPONENTE não apresentou limitações relacionadas aos estudos incluídos no dossiê. 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 rol da ANS para o tratamento de pacientes com LMC Ph+.

Embora os inibidores de segunda geração, como nilotinibe e dasatinibe, sejam tipicamente utilizados em segunda linha de tratamento, na prática clínica eles podem ser empregados como terapia de terceira linha. Portanto, a ausência de evidências diretas comparando a eficácia e segurança do asciminibe versus esses comparadores representa uma limitação da análise apresentada pelo PROPONENTE.

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 no rol da ANS para o tratamento de pacientes com LMC Ph+ em estágios mais avançados da doença. Tal limitação deve ser considerada na análise da incorporação do asciminibe.

Em relação a análise econômica, o estudo de custo-utilidade (ACU) mostrou que asciminibe apresentou maior efetividade, com custo incremental comparado ao nilotinibe (razão de custo-utilidade incremental [RCUI] R\$ 357.195 por ano de vida ajustado pela qualidade [AVAQ] ganho) e ao dasatinibe (RCUI R\$ 354.324 por AVAQ ganho, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Entretanto, há incertezas quanto a 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 análises indiretas, 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.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do asciminibe foi de R\$ 88.987.391,29 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 ANOS. No cenário em que foi utilizado custo do dasatinibe genérico, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 117.316.332,54. Já os cenários que consideraram PF 18% para Nilotinibe apontaram para um impacto incremental um pouco menor: R\$ 70.647.643,56 e R\$ 98.976.584,81 (Dasatinibe genérico).

9. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
6. BORTOLHEIRO, Teresa Cristina; CHIATTONE, Carlos S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, p. 3-7, 2008.
7. Nonino, A. Problemas e perspectivas do tratamento da Leucemia Mielóide Crônica no Brasil. Rev. bras. hematol. hemoter. v.30. Supl. 1. p. 66-69. 2008
8. Souza, Cármino Antonio de, et al. "Leucemia mieloide crônica." Revista da Associação Médica Brasileira 59 (2013): 220-232.

9. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Leucemia Mieloide Crônica na População Pediátrica. Publicado em 7 de julho de 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210707_portaria_conjunta_pcdt_lmc_pediatria.pdf. Acesso em: 20 jun. 2024
10. Ministério da Saúde (Brasil). Cerca de 80% dos diagnósticos de leucemia mieloide crônica ocorrem em pessoas com 45 anos ou mais. Publicado em 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/cerca-de-80-dos-diagnosticos-de-leucemia-mieloide-cronica-ocorrem-em-em-pessoas-com-45-anos-ou-mais>. Acesso em: 20 jun. 2024.
11. Almeida A, Castro I, Coutinho J, Guerra L, Marques H, Pereira AM. Recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da Leucemia Mieloide Crônica. *Acta Med Port*. 2009;22:537-44.
12. Bergantini Ap, Castro Fa, Souza Am, Fett-Conte AC. Leucemia mieloide crônica e o sistema Fas-FasL. *Rev Bras Hematol Hemoter*.. 2005;27(2):120-25.
13. Bollmann Pw, Giglio A. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. *Einstein*. 2011;9(2):236-43.
14. Bain BJ. Células Sanguíneas: Um Guia Prático. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. 488 p.
15. Castro Ma, Castro Ma, Peleja Sb, Barbosa Ap, Tavares Ap, Roberti MR. Ocorrência de Múltiplas Neoplasias em Paciente Portador de Leucemia Mieloide Crônica: Relato de Caso. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2012; 58(2): 251-255.
16. Andrade GV. Papel da p190BCR-ABL como parâmetro de recaída na leucemia mieloide crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008; 30(4):297-302.
17. Barboza LP, Souza JM, Simões FV, Bragança IC, Abdelhay E. Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em Leucemia Mieloide Crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000;22(2):89-98.
18. Rohrbacher, Maren, and Joerg Hasford. "Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML)." *Best practice & research Clinical haematology* 22.3 (2009): 295-302.
19. Druker BJ, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417
20. Hochhaus A, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-1054.

21. Efficace F, et al. Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors Experiencing Cardiovascular Events: Patient-Reported Outcomes and Impact on Quality of Life. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(6):351-361.
22. Ghatnekar O, et al. Modelling the lifetime cost-effectiveness of nilotinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia in chronic phase in Sweden. *Eur J Haematol*. 2013;91(1):28-37.
23. Soini EJ, et al. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib compared to imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia in Finland. *Clin Ther*. 2013;35(9):1279-1293.
24. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN No 465, DE 24 DE FEVEREIRO DE 2021. *Diário Of União*. 2021;159(40 seção 1):115.
25. Glivec (mesilato de imatinibe) [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S.A; 2022.
26. Bosi GR, Fogliatto LM, Costa TEV, Grokoski KC, Pereira MP, Bugs N, et al. What happens to intolerant, relapsed or refractory chronic myeloid leukemia patients without access to clinical trials? *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(3):222–8.
27. SPRYCEL (dasatinibe) [Bula]. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA; 2023.
28. Tasigna (nilotinibe) [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S.A; 2021.
29. Bosulif (bosutinibe) [Bula]. São Paulo: Pfizer Brasil Ltda; 2023.
30. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966–84.
31. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol* | *Hematol Oncol*. 2021;14(1):1–18
32. Scemblix (cloridrato de asciminibe) [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S.A; 2023.
33. Iclusig (cloridrato de ponatinibe) [Bula]. Vargem Grande Paulista, SP: Pint Pharma Produtos Medico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda; 2022.
34. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Recomendação Preliminar da ANS: No. UAT 93. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023
35. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP, 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*. 30 de março de 2023;37(3):617–26.

36. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, openlabel, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. novembro de 2021;138(21):2031–41.
37. Medscape Editorial Team. (n.d.). Scemblix (Asciminib). Medscape. <https://reference.medscape.com/drug/scemblix-asciminib-4000255#3> (Accessed: 29/05/2024).
38. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P, Chang Z, Woolsey J. Drugbank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res*. 2006 Jan 1;34(Database issue):D668-72. 16381955.
39. Cortes, Jorge E., et al. "Asciminib monotherapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: the ASC4FIRST phase III trial." *Future Oncology* 18.38 (2022): 4161-4170.
40. Atallah, Ehab, et al. "Matching-adjusted indirect comparison of asciminib versus other treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 149.9 (2023): 6247-6262.
41. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000678-27-DE> - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2021-01-01
42. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-006057-21-DE> - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2021-01-01
43. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000995-21-NL> - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2022-01-01
44. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/038740> - Volume 0, Issue 0, pp. - published 2021-01-01
45. Hughes, Timothy P., et al. "CML-423 Trial in Progress: A Phase III Study of Asciminib vs an Investigator-Selected Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP)." *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 22 (2022): S297-S298.
46. Hochhaus, Andreas, et al. "Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia." *New England Journal of Medicine* (2024).
47. Cortes, Jorge E., et al. "Asciminib monotherapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: the ASC4FIRST phase III trial." *Future Oncology* 18.38 (2022): 4161-4170.
48. Cortes, Jorge, et al. "Asciminib (ASC) in Combination with Imatinib (IMA), Nilotinib (NIL), or Dasatinib (DAS) May be a Potential Treatment (Tx) Option in Patients (Pts) with Philadelphia

- Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase or Accelerated Phase (Ph+ CML-CP/AP): Final Results from the Asciminib Phase 1 Study." *Blood* 142 (2023): 868.
49. Brummendorf, T. H., Saussele, S., Mahon, F.-X., Le Coutre, P., Stegelmann, F., Hanel, M., Pilipovic, V., Gu, E., Schuld, P., & Hochhaus, A. (2023). ASC4START: A Phase 3b, open-label, randomized study of asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase. *Oncology Research and Treatment*, 46(280, Supplement 5).
 50. Strickland, Stephen, et al. "CML-590 ASC4START: A Phase 3b, Open-Label, Randomized Study of Asciminib vs Nilotinib in Patients With Newly Diagnosed Ph+ Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP)." *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23 (2023): S349-S350.
 51. Mauro, Michael J., et al. "Asciminib monotherapy in patients with CML-CP without BCR:: ABL1 T315I mutations treated with at least two prior TKIs: 4-year phase 1 safety and efficacy results." *Leukemia* 37.5 (2023): 1048-1059.
 52. Hochhaus, Andreas, et al. "ASC4START: a phase IIIb, open-label, randomized study of tolerability and efficacy of asciminib versus nilotinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase." *Blood* 140.Supplement 1 (2022): 6787-6788.
 53. Hughes, Timothy, et al. "ASC4FIRST: A Phase III Study of Asciminib vs Investigator-Selected Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP)." *Blood* 140.Supplement 1 (2022): 6767-6768.
 54. Hughes, T., Cortes, J., Takahashi, N., Larson, R., Issa, G., Bombaci, F., Ramscar, N., Kapoor, S., Ifrah, S., & Hochhaus, A. (2022). TRIAL IN PROGRESS: A PHASE III STUDY OF ASCIMINIB VS AN INVESTIGATOR-SELECTED TKI IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE (CML-CP). *HemaSphere*, 6(Supplement 3), 3317-3318.
 55. Cortes, Jorge E., et al. "Trial in progress: a multicenter, open label, randomized, phase III study of asciminib (80 mg once daily) vs investigator-selected TKI in newly diagnosed adult patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase." *Blood* 138 (2021): 1478.
 56. Hughes, T., Mauro, M. J., Kim, D.-W., Cortes, J., Rea, D., Minami, H., Breccia, M., DeAngelo, D. J., Hochhaus, A., Goh, Y. T., Le Coutre, P. D., Lang, F., & et al. (2020). Asciminib in heavily pretreated patients (PTS) with philadelphia chromosome-positive (PH+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) sensitive to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *HemaSphere*, 4(Supplement 1), 39-40.

57. NICE. Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Technology appraisal guidance TA813. 2022;
58. PBAC. Public Summary Document – November 2022 PBAC Meeting - Asciminib. Disponível em <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/asciminib-psd-11-2022.pdf>

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.			X		
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.	X				
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	X				
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.			X		

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.			X		
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	X				
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentado na íntegra e é reproduzível.	X				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	X				
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	X				
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.			X		

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	X				
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.	X			x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).