

Dossiê de Evidências Clínicas

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



São Paulo, abril de 2025

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

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Autores:

Atuaram como autores do documento, na condição de representantes da HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA: Thais Mazzetti

Revisores:

Atuaram como revisores do documento na condição de representantes da Novartis:

- Johnny Martins
- Diogo Oliveira

Declaração:

O parecer técnico-científico foi desenvolvido pelos analistas Thais Mazzetti, Bruna Zanotto e André Ferreira Azeredo, representantes da empresa HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento dele, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. A contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese e avaliação da qualidade da evidência. Todas as análises foram realizadas com base em informações publicamente disponíveis. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato com o autor através do e-mail andre@htanalyze.com.

SUMÁRIO EXECUTIVO

Contexto: A LMC é um tipo de câncer que afeta os glóbulos brancos do sangue, sendo caracterizada pela presença do gene de fusão BCR::ABL1. Esse gene codifica uma proteína tirosina quinase com atividade anormalmente ativa, o que induz o crescimento descontrolado das células leucêmicas. Nas últimas duas décadas, os tratamentos para LMC avançaram significativamente com a introdução dos ITQs, que visam o local de ligação de ATP na proteína BCR::ABL1. O imatinibe foi o primeiro desses inibidores, permitindo que muitos pacientes alcançassem uma sobrevida próxima à da população geral, com mais de 80% de sobrevida global após 10 anos. Contudo, a resistência ou intolerância aos ITQs de primeira linha ou subsequentes levou à necessidade de novas opções terapêuticas. O asciminibe é o primeiro inibidor STAMP (*Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*) da proteína BCR::ABL1, ligando-se em um local diferente dos ITQs ATP-competitivos. Este medicamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em junho de 2023 para pacientes adultos com LMC em fase crônica (LMC-FC) resistentes ou intolerantes a dois tratamentos prévios com ITQs. O mecanismo de ação do asciminibe é distinto dos ITQs tradicionais, pois ele se liga a um “bolso” específico na proteína BCR::ABL1, conhecido como “bolso de miristoil da ABL”, proporcionando uma nova via de inibição. Estudos clínicos demonstraram que o asciminibe é mais eficaz que o bosutinibe em pacientes com LMC-FC que falharam em duas ou mais terapias anteriores com ITQs. O medicamento já obteve aprovação de reembolso em países como a Austrália (PBAC), o Reino Unido (NICE), o Canadá (CDA) e a Escócia (SMC), além de ter sido aprovado para reembolso pela Agência Nacional de Saúde Suplementar em dezembro de 2024 para a população deste parecer.

Pergunta de pesquisa: o asciminibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com LMC-FC Ph+ resistentes ou intolerantes ao tratamento com pelo menos duas linhas terapêuticas com ITQs, quando comparado a outros ITQs?

Descrição da tecnologia: cloridrato de asciminibe (nome comercial: Scemblix™).

Indicação da proposta: tratamento de pacientes adultos com LMC-FC Ph+ que apresentaram falha ou intolerância a pelo menos dois ITQs.

Métodos: foi realizada uma revisão sistemática na literatura, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde, nas bases de dados nas bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane (CENTRAL), a seleção dos estudos foi realizada em duplicata e incluiu ao total 22 estudos,

entre ensaios clínicos randomizados, comparações indiretas e estudos de evidência de mundo real. O risco de viés dos estudos individuais foi avaliado, bem como a avaliação da certeza da evidência.

Evidência para a eficácia do asciminibe: o asciminibe é o único ITQ com eficácia comprovada através de ensaio clínico de fase 3, randomizado (RCT) para pacientes com LMC-FC Ph+ tratados com pelo menos dois ITQs. No estudo ASCEMBL, o asciminibe apresentou eficácia superior à de bosutinibe (único ITQ de segunda geração com evidências para o tratamento de pacientes com LMC a partir da terceira linha de tratamento) em todos os desfechos avaliados. O asciminibe demonstrou eficácia superior ao bosutinibe, com taxas de resposta molecular maior (RMM) de 25,5% contra 13,2% na semana 24. A superioridade foi mantida em 48 e 96 semanas, onde em 96 semanas a RMM no grupo asciminibe foi de 37,6%, comparado a 15,8% de bosutinibe. Além disso, asciminibe possui dados de avaliação em longo prazo, no momento da análise final do estudo (3,7 anos de acompanhamento médio), 77 pacientes estavam sendo tratados com asciminibe e 8 com bosutinibe. O perfil de segurança do asciminibe é favorável, com menor incidência de eventos adversos graves e menor taxa de descontinuação de tratamento devido a eventos adversos em comparação ao bosutinibe. Resultados positivos também foram observados na qualidade de vida dos pacientes tratados com asciminibe. Avaliações indiretas também mostraram a superioridade do medicamento a outros ITQs de segunda geração, bem como superioridade ao ITQ de terceira geração ponatinibe, possivelmente com menos eventos adversos.

Avaliação Econômica: O modelo econômico apresentado na presente submissão foi desenvolvido para avaliar a custo-utilidade de asciminibe em comparação com outros quatro tratamentos (ponatinibe, dasatinibe e nilotinibe) para tratamento de pacientes com LMC em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs. O modelo usou uma abordagem de sobrevida particionada para capturar diferenças relevantes nos custos e desfechos entre as estratégias de tratamento. A presente análise demonstrou que o asciminibe foi mais efetivo e mais custoso que o comparador ponatinibe, recentemente incorporado ao SUS para indicação de tratamento de pacientes adultos com LMC em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs, apresentado, com uma RCUI calculada de R\$ 109.711 por AVAQ ganho. Assim, asciminibe se posiciona dentro do limiar de custo-efetividade estabelecido pelo Ministério da Saúde no ano de 2022, no valor de R\$ 120 mil por AVAQ. Quando comparado com ITQs de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe), asciminibe se

mostrou mais efetivo e mais custoso (RCUI de R\$ 189.999 e R\$ 206.114, respectivamente). É importante destacar que em todas as comparações, o asciminibe se mostrou mais tolerável, seguro e efetivo para tratamento de pacientes com LMC em fase crônica.

Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário da incorporação de asciminibe, no caso-base, indicou um aumento de custos de R\$ 2.977.740 para R\$ 642.520 no primeiro e quinto anos de análise, respectivamente, com R\$ 7,21 milhões acumulados em 5 anos (impacto orçamentário médio anual de R\$ 1,4 milhão) para uma curva de incorporação de 10% a 50% em 5 anos. Todos esses valores são significativamente menores do que os resultados do impacto orçamentário que apoiou a incorporação do ponatinibe, conforme será apresentado a seguir, o qual indicou um aumento de custos de R\$ 29,9 milhões acumulados em 5 anos (impacto orçamentário médio anual de R\$ 5,9 milhões).

Considerações finais: Asciminibe se destaca como uma alternativa que combina eficácia com uma administração simples e menor incidência de efeitos adversos, proporcionando uma qualidade de vida melhor para pacientes adultos previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase.

LISTA DE SIGLAS

ABL1	<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i>
ACA	Anormalidades cromossômicas adicionais em células Philadelphia-positivo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASDR	<i>Age-Standardized Death Rate</i>
ATS	avaliação de tecnologias em saúde
BCR	<i>Breakpoint cluster region protein</i>
BCR::ABL1	<i>Breakpoint cluster region-Abelson murine 12ilo12nat 1</i>
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EI	Escala Internacional
ELN	<i>European Leukemia Network</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EOA	Evento oclusivo arterial
EOA-RT	Evento oclusivo arterial relacionado ao tratamento
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FC	Fase crônica
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITQ	Inibidor da tirosina quinase
ITT	Intenção de tratar
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Science Literature</i>
LMC	Leucemia mieloide crônica
MAIC	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MDASI-CML	<i>MD Anderson Symptom Inventory-chronic myeloid leukemia</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Não disponível
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PF	Preço Fábrica
Ph	Philadelphia
PROs	<i>Patient Related Outcomes</i>
PTC	Parecer Técnico-Científico
RCC	Resposta citogenética completa
RCM	Resposta citogenética maior

RHC	Resposta hematológica completa
RM2	Resposta molecular log2
RM3	Resposta molecular log3
RM4	Resposta molecular log4
RM4,5	Resposta molecular log4,5
RM5	Resposta molecular log 5
RMM	Resposta molecular maior
RoB 2.0	<i>Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials</i>
RR	<i>Risk ratio</i>
7RT-PCR	<i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SDI	<i>Sociodemographic Index</i>
SG	Sobrevida global
SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
STAMP	<i>Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TTD	Tempo até a descontinuação
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Progressão da doença LMC.....	15
Figura 2: SG por nível de BCR::ABL1 ^{El}	19
Figura 3: Avaliação de fatores de risco para eventos oclusivos no estudo PACE.	28
Figura 4: Resposta citogenética maior e EOAs em pacientes tratados com ponatinibe no estudo OPTIC.....	29
Figura 5: Mecanismo de ação do asciminibe.....	34
Figura 6: Diferença de seletividade dos inibidores de tirosina quinase.	34
Figura 7: Fluxograma de inclusão de estudos.....	42
Figura 8: Incidência cumulativa de RMM. A curva de incidência cumulativa mostra a probabilidade de alcançar RMM ao longo do tempo em cada grupo de tratamento, calculada usando uma análise de risco competitivo.	50
Figura 9: Diferença de taxa RMM entre tratamentos na semana 96 – análise de subgrupos.....	51
Figura 10: Incidência cumulativa de RMM até 96 semanas.	52
Figura 11: Eventos adversos de qualquer grau ao longo do tempo em pacientes tratados com asciminibe.	55
Figura 12: Pontuações específicas de sintomas e itens de interferência do MDASI-CML em ambos os grupos tratados com asciminibe e bosutinibe (total de pacientes, n = 221*) no início do estudo.	58
Figura 13: Alteração na pontuação de gravidade dos sintomas MDASI-CML do início do estudo ao longo das semanas de tratamento (n = 221*).	59
Figura 14: População geral e subgrupos de pacientes com LMC-FC após terapia com ITQ de segunda geração.	61
Figura 15: Curvas de resposta acumuladas de tempo para RMM e RCC. (a) Tempo até a RMM com asciminibe (ASCEMBL) versus ponatinibe (PACE); (b) Tempo até a RCC com asciminibe (ASCEMBL) versus ponatinibe (PACE).	63
Figura 16: Curvas de tempo para descontinuação do tratamento antes e depois da MAIC - Asciminibe (ASCEMBL) versus ponatinibe (PACE).....	64
Figura 17: Taxa de RMM nas semanas 24, 96 e 156.....	68
Figura 18: Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos.....	72
Figura 19: Avaliação da qualidade dos estudos não randomizados utilizados na comparação indireta pela ferramenta ROBINS-I	73
Figura 20: Estrutura esquemática do modelo.	92
Figura 21: Modelo de tempo gasto em cada estado de saúde.....	94
Figura 22. Sobrevida livre de progressão em função do nível de resposta atingido: comparação entre os dados extraídos do estudo de Shah et al. e as curvas aplicadas ao modelo.....	95
Figura 23: Sobrevida livre de progressão para FA e FB, ponderada pelas taxas de resposta - asciminibe versus nilotinibe.....	96
Figura 24: Sobrevida livre de progressão para fase acelerada e crise blástica, ponderada pelas taxas de resposta - asciminibe versus dasatinibe.....	97
Figura 25: Sobrevida livre de progressão para fase acelerada e crise blástica, ponderada pelas taxas de resposta - asciminibe versus ponatinibe.	97
Figura 26: Sobrevida global de asciminibe vs. nilotinibe no modelo de custo-utilidade.....	97
Figura 27: Sobrevida global de asciminibe vs. dasatinibe no modelo de custo-utilidade.	98
Figura 28: Sobrevida global de asciminibe vs. ponatinibe no modelo de custo-utilidade.	98
Figura 29: <i>Curvas de tempo até descontinuação para asciminibe e bosutinibe no estudo ASCEMBL</i>	99
Figura 30: Tempo até a descontinuação de asciminibe versus nilotinibe aplicado ao modelo.....	101
Figura 31: Tempo até a descontinuação de asciminibe versus dasatinibe aplicado ao modelo.	102
Figura 32: Tempo até a descontinuação de asciminibe versus ponatinibe aplicado ao modelo.	103
Figura 33: SLP e SG após TCTH para pacientes em fase crônica.....	106
Figura 34: SLP e SG após TCTH para pacientes com progressão da doença.....	106
Figura 35: Diagrama de Tornado: asciminibe versus ponatinibe.	116
Figura 36: Diagrama de dispersão: asciminibe versus ponatinibe.	117
Figura 37: Diagrama de Tornado: asciminibe versus nilotinibe.....	118
Figura 38: Diagrama de dispersão: asciminibe versus nilotinibe.....	119
Figura 39: Diagrama de Tornado: asciminibe versus dasatinibe.	120
Figura 40: Diagrama de dispersão: asciminibe versus dasatinibe.	121
Figura 41: Número de pacientes estimado e equação da reta para estimativa de pacientes futuros.....	123
Figura 42: Número de pacientes estimado e equação da reta para estimativa de pacientes futuros.	130

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fases da LMC e suas principais características	17
Tabela 2: Taxa de sobrevida global em 8 anos por nível de resposta em BCR::ABL1EI	20
Tabela 3: Marcos de resposta em LMC indicados pela quantidade de BCR::ABL1 mensurada em escala internacional	21
Tabela 4. Taxa de eventos EOA do ponatinibe antes e após a reavaliação	27
Tabela 5. Taxa de eventos EOA do ponatinibe antes e após a reavaliação	28
Tabela 6: proposta de preço para a incorporação	35
Tabela 7: Aprovação e indicação do uso de nome do asciminibe em outros países	36
Tabela 8: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO	38
Tabela 9: Estratégias de busca completas para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança do asciminibe e resultados encontrados em busca realizada no dia 24 de janeiro de 2025	39
Tabela 10: Resumo das principais evidências	44
Tabela 11: Principais características do ensaio clínico ASCEMBL, avaliando o asciminibe em comparação ao bosutinibe	45
Tabela 12: Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo ASCEMBL	47
Tabela 13: Eventos adversos, independentemente da relação com o medicamento do estudo (ocorrendo em pelo menos 5% dos pacientes em qualquer braço de tratamento) relatados até o corte de dados	52
Tabela 14: MAIC de asciminibe versus ponatinibe para taxa de RMM e RCC em 6 e 12 meses	62
Tabela 15: RCC e RMM iniciais e após 6 e 12 meses entre pacientes com LMC-FC sem resposta no início do estudo	64
Tabela 16: Comparação de RCC e RMM em 6 e em 12 meses entre pacientes com LMC-FC sem mutação T315I seguido de ajuste da MAIC	65
Tabela 17: MAIC de asciminibe versus nilotinibe/dasatinibe para taxa de RCC em 6 e 12 meses	66
Tabela 18: Resumo das revisões sistemáticas identificadas, incluindo principais resultados	67
Tabela 19: Características dos estudos de evidências de mundo real	69
Tabela 20: Avaliação da qualidade metodológica com a ferramenta AMSTAR-2	73
Tabela 21: Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE – Ensaio Clínico Randomizado e Estudos Observacionais	77
Tabela 22. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE - Asciminibe versus ponatinibe	79
Tabela 23. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE - Asciminibe versus dasatinibe	80
Tabela 24. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE - Asciminibe versus nilotinibe/dasatinibe	80
Tabela 25. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE - Asciminibe versus nilotinibe	81
Tabela 26: Indicações dos tratamentos e dosagem para LMC preconizado pela PCDT	90
Tabela 27: Principais características do modelo	93
Tabela 28: Distribuição média dos pacientes entre os marcos de resposta não reportados na MAIC, extraídos dos processos prévios de avaliação do NICE	95
Tabela 29: Estimativas usadas para cálculos da curva de sobrevida (RMM e RCC em 12 meses)	96
Tabela 30: Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com nilotinibe – AIC e BIC	100
Tabela 31: Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com dasatinibe – AIC e BIC	101
Tabela 32: Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com dasatinibe – AIC e BIC	102
Tabela 33: Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com ponatinibe – AIC e BIC	103
Tabela 34: Eventos adversos (grau ≥3) inseridos no modelo	104
Tabela 35: Utilidades extraídas do ASCEMBL	107
Tabela 36: Decréscimo de utilidades para eventos adversos inseridos no modelo	107
Tabela 37: Preço nos medicamentos utilizado no modelo de acordo com CMED	108
Tabela 38: Frequência de utilização de recursos no monitoramento do tratamento medicamentoso por ciclo	109

Tabela 39: Custos unitários dos recursos utilizados para o tratamento medicamentoso.....	109
Tabela 40: Recursos aplicados por estado de saúde, a cada 3 meses.....	110
Tabela 41: Regimes de quimioterapia utilizados para tratamento da crise blástica.....	110
Tabela 42: Preços dos medicamentos utilizados no protocolo de quimioterapia para crise blástica.....	111
Tabela 43: Custos de hospitalização na crise blástica.	112
Tabela 44: Custos trimestrais de manejo da doença por estado de saúde.....	112
Tabela 45: Custo por evento adverso grave aplicado ao modelo.....	112
Tabela 46: Uso de recursos e custos de fim de vida.....	113
Tabela 47: Distribuições aplicadas à análise de sensibilidade probabilística.	114
Tabela 48: Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus ponatinibe	115
Tabela 49: Custo incremental por categoria de custos na comparação entre asciminibe versus ponatinibe.	115
Tabela 50: Resultados da análise probabilística de asciminibe versus ponatinibe.	116
Tabela 51: Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus nilotinibe	117
Tabela 52: Custo incremental por categoria de custos na comparação entre asciminibe versus nilotinibe.....	117
Tabela 53: Resultados da análise probabilística de asciminibe versus nilotinibe.....	119
Tabela 54: Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus dasatinibe.....	119
<i>Tabela 55: Custo incremental por categoria de custos na comparação entre asciminibe versus dasatinibe</i>	119
Tabela 56: Resultados da análise probabilística de asciminibe versus dasatinibe.	121
Tabela 57: Número de pacientes a partir da análise do Sistema de Informações Ambulatoriais para o procedimento de terceira linha de tratamento.....	123
Tabela 58: estimativa de pacientes adultos tratados em terceira linha.....	123
Tabela 59: Taxas de difusão no cenário atual.....	124
Tabela 60: Taxas de difusão no cenário projetado.....	124
Tabela 61: Custos por medicamento e estado de saúde aplicados à AIO.	126
Tabela 62: Impacto orçamentário (caso-base)	129

SUMÁRIO

1. Contexto	13
1.1. Objetivo do parecer.....	13
1.2. Motivação para a elaboração do parecer.....	13
2. Descrição da doença.....	15
2.1. Epidemiologia.....	16
2.2. Diagnóstico.....	16
2.3. Tratamento	18
2.3.1. Objetivos do tratamento.....	18
2.3.2. Desfechos Esperados	18
Avaliação da resposta	20
2.3.1. Inibidores da tirosina quinase (ITQs)	21
2.4. Diretrizes de Tratamento para Pacientes em Fase Crônica Previamente Tratados com Dois ou Mais ITQs	24
2.4.1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - 2025	24
2.4.2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Leucemia Mieloide Crônica no Adulto – 2021	25
2.4.3. European Leukemia Network (ELN) - 2020	25
2.4.4. European Society for Medical Oncology (ESMO) - 2017	25
2.5. Impacto da Doença e Limitações dos Tratamentos Atuais	25
3. Descrição da tecnologia – asciminibe	31
3.1. Ficha técnica do medicamento	31
3.2. Mecanismo de ação.....	33
3.3. Preço proposto para a incorporação.....	35
3.4. Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde	35
4. Evidências sobre a eficácia e segurança do asciminibe	37
4.1. Justificativa da escolha do comparador	37
4.2. Objetivo.....	37
4.3. Métodos	37
4.3.1. Critérios de elegibilidade	37
4.3.2. Bases de dados e estratégia de busca.....	38
4.3.3. Seleção dos estudos.....	40
4.3.4. Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados	40
4.3.5. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.....	41
4.4. Resultados.....	41
4.4.1. Seleção e inclusão dos estudos.....	41
4.4.2. Descrição dos estudos incluídos	43
4.4.3. Dados de evidências complementares	67
5. Estrutura necessária para implementação.....	82
6. Discussão.....	83
7. Considerações finais	87
8. Avaliação Econômica	88
8.1. Objetivo.....	88
8.2. Tipo de análise e justificativa.....	88
8.3. Métodos	89
8.3.1. Perspectiva.....	89
8.3.2. População-alvo.....	89
8.3.3. Intervenção	89
8.3.4. Comparadores.....	90
8.3.5. Horizonte temporal.....	91
8.3.6. Duração dos ciclos.....	91
8.3.7. Taxa de descontos.....	91
8.3.8. Estrutura do modelo	91
8.4. Parâmetros de eficácia	93
8.4.1. Asciminibe vs. dasatinibe, nilotinibe e ponatinibe.....	93
8.5. Duração do tratamento	99

8.6.	Eventos adversos.....	104
8.7.	TCTH	105
8.8.	Utilidades	106
8.9.	Uso de recurso e custo.....	108
8.9.1.	Tratamento medicamentoso	108
8.9.2.	Monitoramento.....	109
8.9.3.	Manejo da doença	109
8.9.4.	Análise de sensibilidade	114
8.10.	Resultados.....	115
8.10.1.	Asciminibe versus Ponatinibe	115
8.10.2.	Asciminibe versus Nilotinibe.....	117
8.10.3.	Asciminibe versus Dasatinibe.....	119
9.	<i>Impacto Orçamentário</i>	122
9.1.	Objetivo.....	122
9.2.	Estrutura do modelo.....	122
9.3.	Métodos.....	122
9.3.1.	População elegível	122
9.3.2.	Parâmetros clínicos	124
9.3.3.	Taxas de difusão.....	124
9.3.4.	Uso de recusos e custos.....	125
9.3.5.	Análise de sensibilidade	128
9.4.	Resultados.....	128
9.4.2.	Discussão.....	131
10.	Conclusão	133
11.	Referências	134
<i>Lista de apêndices.....</i>		146
Apêndice 1: Relação de estudos excluídos na fase de seleção por leitura completa.....		146
Apêndice 2: Microusteio.....		147

1. Contexto

1.1. Objetivo do parecer

Este parecer técnico-científico tem por objetivo avaliar a eficácia e segurança da tecnologia no tratamento de leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, para pacientes adultos previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQs).

O asciminibe está sendo proposto para a seguinte indicação: **tratamento de LMC Ph+, em fase crônica, para pacientes adultos previamente tratados com dois ou mais ITQs.**

1.2. Motivação para a elaboração do parecer

Pacientes atendidos pelo no Sistema Único de Saúde (SUS) com LMC-FC Ph+ que apresentaram falha ou intolerância ao tratamento de segunda linha com ITQ de segunda geração possuem opções de tratamento limitadas. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto, do Ministério da Saúde (1) elaborado em 2021, o tratamento de primeira linha da doença é preconizado o mesilato de imatinibe, e de segunda linha o dasatinibe ou nilotinibe. Segundo o PCDT vigente, o tratamento de terceira linha é prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados do SUS como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Assim, é comum que haja a troca entre os inibidores de segunda geração utilizados na segunda ou terceira linha. A utilização de ITQ de segunda geração em pacientes que apresentaram falha a dois ITQs anteriores possui benefícios limitados, e mesmo em pacientes que apresentam resposta, a resposta não é duradoura (2).

Observando a lacuna no tratamento destes pacientes, recentemente, na 21^a Reunião Extraordinária da Comissão Nacional de Incorporação de Medicamentos no SUS (CONITEC), do dia 11 de dezembro de 2024, os membros deliberaram pela incorporação do ponatinibe para o tratamento de resgate de pacientes com LMC-FC em que houve falha aos ITQs de segunda geração. Porém, o tratamento com ponatinibe para essa população foi estudado apenas em estudos de fase 2, sem comparador, nos quais

apresentou limitações importantes no cenário de eventos adversos oclusivos arteriais e venosos (3), incluindo infarto do miocárdio fatal, acidente vascular cerebral, estenose de grandes vasos arteriais do cérebro, doença vascular periférica grave e a necessidade de procedimentos urgentes de revascularização (4); bem como altas taxas de descontinuação de tratamento devido aos eventos adversos (4). Além disso, o desfecho primário dos estudos considerou Resposta Citogenética Completa (RCC), um desfecho de eficácia menos profundo que os preconizados em estudos mais atuais para a LMC, onde a Resposta Molecular Maior (RMM) é considerada como padrão.

Em contrapartida, o asciminibe, apresenta mecanismo de ação diferente de todos os outros ITQs aprovados, demonstrando elevada potência com eficácia superior aos ITQs de segunda geração e uma menor incidência de eventos adversos graves, além de baixo risco de eventos cardiovasculares (5, 6). Ainda, destaca-se que o asciminibe é o único ITQ cuja eficácia e segurança foram avaliadas em um ensaio clínico randomizado de fase 3, controlado com outro ITQ especificamente para pacientes previamente tratados com dois ou mais ITQs (5, 6).

2. Descrição da doença

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa hematológica que representa 15% de todas as leucemias em adultos. A condição é resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22 [t(9;22) (q34;q11.2)], que gera o cromossomo Philadelphia (Ph). Esta translocação provoca a fusão dos genes ABL1 (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*) e BCR (*breakpoint cluster region protein*), formando o gene de fusão BCR::ABL1. Este gene codifica a produção anormal da proteína BCR-ABL, uma tirosina quinase que continuamente ativa a região ABL, estimulando o crescimento e a multiplicação celular (7, 8)

A LMC evolui em três fases: crônica, acelerada e crise blástica (Figura 1). Mais de 90% dos pacientes são diagnosticados na fase crônica, que é geralmente assintomática e pode ser bem controlada com inibidores da tirosina quinase (ITQs). A sobrevida global (SG) para pacientes diagnosticados nesta fase é estimada em 8,9 anos. Sem tratamento eficaz, a doença pode progredir para as fases acelerada e blástica (7, 9-11).

	Fase Crônica	Fase Acelerada	Crise Blástica
Duração mediana sem tratamento	5-6 anos	6-9 meses	3-6 meses
 BCR-ABL			
	Expansão do compartimento mieloide	Novas anormalidades citogenéticas	Aumento da instabilidade genômica
Blastos	10 – 15%	>15% <30%	>30%
Sintomas	Assintomático	Aumento do cansaço Perda de peso Baço aumentado	Aumento de células blásticas na medula óssea e no sangue Doença extramedular

Figura 1. Progressão da doença LMC.

Fonte: Adaptada de Clarke e Holyoake (2017) (12).

O objetivo do tratamento na fase crônica é manter o paciente nesta fase, assegurando uma resposta adequada ao tratamento e evitando a progressão da doença e a mortalidade (7).

Na fase acelerada, há uma perda do controle da doença, surgimento de sintomas e aumento da morbidade e mortalidade, culminando na crise blástica. Vale ressaltar que de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) a fase acelerada

deixa de ser necessária para a doença, mantendo o foco em critérios de alto risco associados com a progressão da fase crônica e da crise blástica (13).

Na crise blástica, o quadro clínico se agrava, e as células blásticas frequentemente se assemelham às leucemias agudas, predominantemente mieloide. Nesta etapa, o controle da doença é desafiador, com intensificação de sintomas como febre, esplenomegalia, perda de peso e mal-estar, e a SG reduz-se para aproximadamente seis meses (9-11).

2.1. Epidemiologia

Em 2020, a taxa de incidência global ajustada pela idade para leucemia foi de 5,4 novos casos por 100.000 habitantes. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que, para o triênio 2020-2022, sejam diagnosticados anualmente 5.920 novos casos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres. Esses números correspondem a uma taxa estimada de 5,67 novos casos por 100.000 homens e 4,56 novos casos por 100.000 mulheres (14). Segundo dados da *American Cancer Society* publicados em 2018, a LMC representa 15% de todas as leucemias em adultos, com idade mediana de diagnóstico aos 64 anos (15).

No Brasil, um estudo realizado em Pernambuco entre 2004 e 2015 revelou uma taxa de incidência de 3,4 novos casos por 100.000 habitantes para LMC (16). Além disso, uma análise do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS) indicou uma prevalência de aproximadamente 15.892 casos de LMC no Brasil em 2019 (1).

2.2. Diagnóstico

O diagnóstico de LMC frequentemente ocorre em pacientes assintomáticos, sendo identificado por meio de exames físicos e hemograma de rotina. Indicadores comuns que levam ao diagnóstico incluem leucocitose, às vezes acompanhada de trombocitose, anemia e esplenomegalia, que podem causar sintomas como fadiga, perda de peso, fraqueza, febre, cefaleia e suor noturno (1).

O diagnóstico é confirmado pela identificação do cromossomo Ph e/ou do rearranjo BCR::ABL1. Os exames essenciais para o diagnóstico incluem (1):

- Mielograma: Avalia a morfologia, a contagem de blastos e basófilos, e determina a fase da doença.
- Cariótipo: Detecta o cromossomo Ph e avalia anormalidades citogenéticas adicionais.
- Reação da Transcriptase Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR): Identifica o tipo específico de rearranjo BCR::ABL1.

Com o diagnóstico confirmado, é possível classificar a fase da doença (crônica, acelerada ou crise blástica). Os critérios de classificação estão detalhados na (Tabela 1).

Tabela 1: Fases da LMC e suas principais características.

Fase	Características
Crônica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucocitose (12 a 1.000 x 10⁹/L, com mediana de 100 x 10⁹/L); ▪ Ausência de displasia significativa da medula óssea; ▪ Blastos geralmente abaixo de 2% da leucometria global; ▪ Basofilia absoluta (eosinofilia é comum); ▪ Monocitose absoluta pode estar presente, porém com os monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR::ABL1 p190, em que a LMC pode ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica; ▪ A plaquetometria varia entre normal e valores acima de 1.000 x 10⁹/L; ▪ Celularidade aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico, com os blastos, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea; se estão em 10% ou mais é um indicativo de progressão da doença. ▪ 40% a 50% dos pacientes apresentam hiperplasia megacariocítica moderada a intensa; ▪ A biópsia inicial da medula óssea mostra fibrose reticulínica moderada a marcada em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com um número aumentado de megacariócitos, aumento do volume do baço e um pior prognóstico.
Acelerada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento persistente da leucometria (>10 x 10⁹/L) ou de esplenomegalia não responsiva à terapia; ▪ Trombocitose (> 1.000 x 10⁹/L) não responsiva à terapia; ▪ Trombocitopenia persistente (< 100 x 10⁹/L) e não devida à terapia; ▪ Evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica; ▪ 20% ou mais de basófilos no sangue periférico; ▪ 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea; ▪ Anormalidades cromossômicas adicionais nas células Ph+ (duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia 19), cariotípico complexo ou anormalidades do 3q26.2, ao diagnóstico; ▪ Qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia.
Blástica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quantidade de blastos igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou, na medula óssea, se encontrar ≥ 20% de blastos entre as células nucleadas da medula óssea; ▪ Proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral (cloroma).

BCR::ABL1: breakpoint cluster region-Abelson murine ilo nat 1; LMC: leucemia mielóide crônica; Ph+: cromossomo Philadelphia positivo.

Adaptado de Ministério da Saúde, 2021 (1).

2.3. Tratamento

2.3.1. Objetivos do tratamento

Atualmente, o tratamento da LMC-FC é fundamentado no uso de inibidores da tirosina quinase (ITQs), organizados em diferentes linhas de tratamento. Diretrizes nacionais e internacionais estabelecem os desfechos esperados e os marcos de resposta ao longo do tempo de tratamento. O principal objetivo é alcançar níveis satisfatórios de resposta, que são importantes preditores da sobrevida a longo prazo, mantendo um perfil de tolerabilidade adequado (1, 17).

2.3.2. Desfechos Esperados

De acordo com o ELN — um painel de especialistas criado em 2006 e atualizado em 2013 e 2020—a rapidez e profundidade da resposta aos ITQs são indicadores cruciais dos resultados do tratamento da LMC. Os principais indicadores de resposta ao tratamento são (17):

- **Resposta Hematológica Completa (RHC):** Definida pela normalização das contagens sanguíneas periféricas, incluindo leucócitos $<10.000/\mu\text{L}$, ausência de granulócitos imaturos, basófilos $<5\%$, plaquetas $<450.000/\mu\text{L}$ e a resolução dos sinais e sintomas da doença.
- **Resposta Citogenética Parcial (RCP):** Presença de 1 a 35% de metáfases Ph+ no cariótipo.
- **Resposta Citogenética Completa (RCC):** Ausência de metáfases Ph+ no cariótipo. Quando avaliado por RT-PCR, uma apresentação de BCR-ABL $\leq 1\%$ é considerada equivalente a RCC.
- **Resposta Molecular:** Associada à carga leucêmica do paciente, é avaliada por RT-PCR em medula óssea e/ou sangue periférico para quantificar o BCR::ABL1. Os resultados são expressos em uma escala logarítmica (10%, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% e 0,001%), correspondendo a reduções de 1, 2, 3, 4, 4,5 e 5 logs, respectivamente, abaixo do baseline padrão usado em estudos anteriores com imatinibe, considerado como 100%. Os valores são relatados usando a Escala Internacional (EI):

- **Resposta Molecular Maior (RMM):** Nível de BCR::ABL1^{EI} ≤ 0,1%.
- **Resposta Molecular 4 (RM4):** BCR::ABL1^{EI} ≤ 0,01%.
- **Resposta Molecular 4,5 (RM4,5):** BCR::ABL1^{EI} ≤ 0,0032%.
- **Resposta Molecular 5 (RM5):** BCR::ABL1^{EI} ≤ 0,001%.

Estudos demonstram que respostas citogenéticas e moleculares estão associadas a um prolongamento da sobrevida global (SG) em pacientes com LMC (18). Uma análise envolvendo mais de 1.500 pacientes revelou que, independentemente da terapia utilizada, aqueles que alcançaram RM4,5 em até quatro anos de tratamento apresentaram uma taxa de SG de 8 anos significativamente maior em comparação com pacientes que atingiram RCC (BCR::ABL1 0,1%-1%; taxa de SG de 92% versus 83%; $P = 0,047$) (18) (Figura 2).

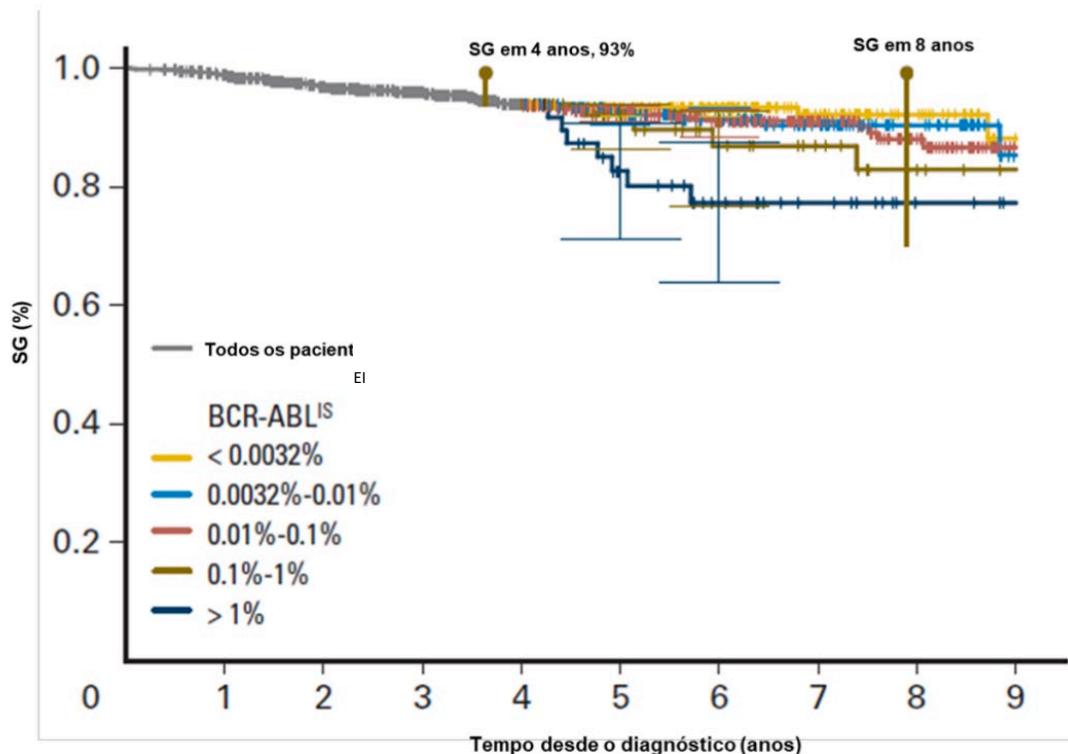


Figura 2: SG por nível de BCR::ABL1^{EI}

Legenda: EI, escala internacional; SG, sobrevida global.
Adaptado de Hehlmann et al., 2013 (18).

As taxas de SG em 8 anos esperadas por nível de resposta atingidos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Taxa de sobrevida global em 8 anos por nível de resposta em BCR::ABL1EI

BCR::ABL ^{EI}	Taxa de SB em 8 anos
<0,0032%	92%
0,0032-0,01%	90%
0,01-0,1%	88%
0,1-1%	83%
>1%	78%

Legenda: EI: escala internacional; SG: sobrevida global

Adaptado de Hehlmann et al., 2013 (18).

Outros desfechos utilizados nos estudos são a falha terapêutica (ou sobrevida livre de falha), definida pela falta de eficácia ou descontinuação do tratamento por qualquer razão; a sobrevida livre de progressão (SLP), sendo a progressão definida quando os pacientes passam da fase crônica para a fase acelerada ou blástica; e a SG, que representa o tempo total de vida dos pacientes, independentemente da causa de morte.

Avaliação da resposta

Após o início do tratamento, a ELN recomenda a realização de contagens celulares no sangue periférico a cada duas semanas até que seja alcançada a Resposta Hematológica Completa (RHC). Caso haja sinais de toxicidade hematológica, as contagens devem ser realizadas com maior frequência.

A quantificação de BCR::ABL1 deve ser feita por PCR a cada três meses, mesmo após atingir a RMM. Vale ressaltar que os exames de RT-PCR tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento dos pacientes estão atualmente disponíveis no SUS nos procedimentos (19):

- 02.02.10.021-9 - Diagnóstico de leucemia cromossoma philadelphia positivo por técnica molecular
- 02.02.10.022-7 - Reavaliação diagnóstica de leucemia cromossoma philadelphia positivo por técnica molecular

A avaliação citogenética pode ser realizada juntamente com a avaliação molecular.

Os marcos de resposta esperados são definidos para os períodos de 3, 6 e 12 meses após o início do tratamento. Estes marcos ajudam a determinar se o tratamento deve ser mantido (em caso de ótima resposta), ajustado (em caso de falha ou

resistência) ou reavaliado (considerando as características do paciente, comorbidades e tolerabilidade). Os detalhes desses marcos estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Marcos de resposta em LMC indicados pela quantidade de BCR::ABL1 mensurada em escala internacional

Tempo desde o início do tratamento	Ótimo	Atenção	Falha
3 meses	$\leq 10\%$	$>10\%$	$>10\%$, se confirmado entre 1-3 meses
6 meses	$\leq 1\%$	1-10%	$>10\%$
12 meses	$<0,1\%$	0,1-1%	$>1\%$
A qualquer momento	$<0,1\%$	$>0,1-1\%$, perda de $\leq 0,1\%$ (RMM)	$>1\%$, mutações de resistência, alto risco ACA

Notas: RMM: resposta molecular maior; ACA: anormalidades cromossômicas adicionais em células Philadelphia-positivo.

Adaptado de Hocchau et al., 2020 (17).

Atingir esses marcos de resposta também está associado a um prolongamento da sobrevida global (SG) a longo prazo. A taxa de SG em 12 meses para pacientes que alcançam BCR::ABL1 $\leq 10\%$ em 3 meses é estimada em 82,2%, em comparação com 76,6% para aqueles que não alcançam esse nível. Aos 6 e 12 meses, as taxas de SG são de 85,0% versus 76,2% e 80,6% versus 73,6%, respectivamente (20).

2.3.1. Inibidores da tirosina quinase (ITQs)

2.3.1.1. *ITQ de primeira geração*

O mesilato de imatinibe é um inibidor de tirosina quinase (ITQ) de primeira geração, medicamento considerado como tratamento de referência para pacientes recém-diagnosticados com LMC independentemente da classificação de risco (1).

Embora parte dos pacientes apresentem sucesso com o tratamento com imatinibe, um estudo observacional brasileiro revelou que 38,8% dos pacientes apresentaram falha ou intolerância à primeira linha de tratamento. Entre os que responderam bem ao imatinibe, a taxa de sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 86%. No entanto, para aqueles que precisaram trocar para uma segunda linha de tratamento, essa taxa foi reduzida para 82% ($P = 0,01$) (21).

2.3.1.1. ITQs de segunda geração

Os ITQs de segunda geração foram desenvolvidos após o imatinibe e são considerados mais potentes, além de atuarem contra mutações do BCR::ABL1 que tornam o câncer resistente ao imatinibe. Atualmente, três ITQs dessa classe estão registrados no Brasil: dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe (22-24). Sendo o dasatinibe e o nilotinibe incorporados no SUS (1).

O bosutinibe foi avaliado pela CONITEC e, em fevereiro de 2025, recebeu a recomendação final de não incorporação para a indicação de “Tratamento, em 2^a linha, de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) com resistência ou intolerância à terapia prévia, incluindo imatinibe”. Apesar de ser um ITQ de segunda geração, o bosutinibe foi o único medicamento estudado para a população alvo deste dossiê: pacientes com LMC Ph+ previamente tratados com pelo menos 2 ITQs. O estudo de fase 4 BYOND demonstrou a eficácia durável do bosutinibe no qual, 83,9%, 76,4% e 61,8% dos pacientes, em terceira linha de tratamento, atingiram ou mantiveram, respectivamente, RCC, RMM e RM4 em dois anos de acompanhamento com tolerabilidade aceitável (25).

As diretrizes da *European Leukemia Network* (ELN) recomendam o uso de qualquer um dos ITQs de segunda geração em primeira ou segunda linha, reconhecendo sua eficácia, mas observando a ausência de estudos comparativos diretos entre eles (17).

Embora o tratamento com ITQs de segunda geração tenha permitido uma resposta mais profunda e prolongado a sobrevida de pacientes que falharam ou foram intolerantes ao imatinibe, uma parcela desses pacientes continua a perder a resposta ou a apresentar toxicidade significativa com essas terapias. No mesmo estudo brasileiro mencionado anteriormente, 14,5% dos pacientes precisaram descontinuar o segundo ITQ, e a taxa de sobrevida global (SG) em cinco anos para esses pacientes foi reduzida para 77% (21). Adicionalmente, em longo prazo, aproximadamente 60 a 70% dos pacientes que iniciam uma segunda linha de tratamento falham em atingir resposta molecular maior (RMM), e entre 50 e 56% não alcançam resposta citogenética completa (RCC) (26).

Reconhecendo a limitação no tratamento de pacientes com LMC com ITQs de segunda geração no cenário de terceira linha, o Ministério da Saúde através da Portaria nº 103/2015, referente a alteração do valor de procedimentos de quimioterapia de leucemia mieloide crônica, reforça que os medicamentos nilotinibe e dasatinibe são disponibilizados apenas como segunda linha de forma centralizada (24):

“(...) § 3º O fornecimento dos antineoplásicos compatíveis com os procedimentos de quimioterapia de 2ª linha da leucemia mieloide crônica (nilotinibe ou dasatinibe ou outro que venha a substituí-los) passará, a partir de março de 2015, a ser feito pelas Secretarias de Estado da Saúde, ressaltando-se que esses procedimentos referem-se a monoterapia, portanto apenas um dos antineoplásicos será fornecido. (...)” (24)

2.3.1.1. ITQs de terceira geração

No Brasil, dois ITQs de terceira geração possuem registro na ANVISA aprovado para o tratamento de pacientes com LMC-FC previamente tratados com dois ou mais ITQs: ponatinibe e asciminibe (27, 28).

O ponatinibe é indicado para pacientes com LMC nas fases crônica, acelerada ou blástica que apresentaram resistência ao nilotinibe ou dasatinibe, ou que são intolerantes a esses medicamentos e para os quais o imatinibe não é clinicamente apropriado, incluindo pacientes com a mutação T315I. Na 21ª Reunião Extraordinária da CONITEC do dia 11 de dezembro de 2024 os membros deliberaram pela incorporação do ponatinibe para o tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.

O ponatinibe foi avaliado em um estudo de fase 2, de braço único, e em um estudo randomizado de avaliação de dose, sem grupo controle (29). Uma das principais limitações de seu uso foi a alta incidência de eventos adversos oclusivos, observados em cerca de 30% dos pacientes participantes do estudo PACE (4, 29, 30). Mesmo com o ajuste de dose proposto pelo estudo OPTIC, ponatinibe continuou demonstrando um aumento no risco de desenvolvimento de Eventos oclusivos arteriais (EOA). Neste estudo, pacientes que iniciaram sua dosagem com 45, 30 e 15 mg de ponatinibe apresentaram 9,6% 5,3% e 3,2% de quaisquer eventos arteriais oclusivos, respectivamente(30, 31).

O ponatinibe, também foi considerado como comparador potencial no estudo ASCEMBL (estudo fase III que avaliou a eficácia e segurança de asciminibe); contudo, o estudo OPTIC ainda estava em andamento, e a dose adequada não havia sido definida devido aos riscos cardiovasculares associados e, por isso, descartado como comparador adequado. (30, 31).

O asciminibe foi aprovado pela ANVISA em junho de 2023 para o tratamento de pacientes adultos com LMC-FC que já foram tratados com dois ou mais ITQs. Diferentemente dos outros ITQs, o asciminibe inibe a atividade quinase da proteína BCR::ABL1 por meio do sítio de ligação miristoil, oferecendo elevada potência com eficácia superior aos ITQs de segunda geração e uma menor incidência de eventos adversos graves, além de baixo risco cardiovascular (5, 6). Além disso, o asciminibe é o único ITQ cuja eficácia e segurança foram avaliadas em um ensaio clínico randomizado de fase III, controlado com outro ITQ, especificamente para pacientes previamente tratados com dois ou mais ITQs (5, 6).

2.3.1.1. *Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas*

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico ainda é utilizado em alguns casos de LMC. Ele é recomendado na fase crônica principalmente para pacientes que apresentam resistência ou intolerância a múltiplos ITQs, ou para aqueles com progressão para as fases acelerada ou blástica (17). O PCDT da LMC em adultos menciona que o TCTH deve ser considerado para pacientes que necessitam de uma terceira ou mais linhas de tratamento (1).

2.4. Diretrizes de Tratamento para Pacientes em Fase Crônica Previamente Tratados com Dois ou Mais ITQs

2.4.1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - 2025

A NCCN, em sua versão 3.2025, recomenda o asciminibe como opção de primeira linha de tratamento para pacientes com LMC crônica de baixo, intermediário ou alto risco e para pacientes em fase crônica que apresentaram resistência ou intolerância a dois ou mais ITQs (3).

2.4.2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Leucemia Mieloide Crônica no Adulto – 2021

O PCDT de LMC, publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, orienta que a escolha do tratamento de terceira linha leve em consideração o ITQ utilizado em segunda linha, o perfil de resistência ou, alternativamente, o TCTH alogênico (1). O procedimento 03.04.03.012-0 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA - MARCADOR POSITIVO - 3^a LINHA com o valor de reembolso de R\$ 2.533,50 é utilizado para o tratamento de pacientes em terceira linha.

Após os trâmites de incorporação do ponatinibe, este medicamento será uma opção de tratamento de terceira linha para pacientes com LMC refratários aos tratamentos anteriores, de acordo com os critérios a serem atualizados no PCDT.

2.4.3. European Leukemia Network (ELN) - 2020

A última atualização da ELN, de 2020, não especifica um ITQ preferencial para o tratamento de pacientes com LMC-FC após falha ou intolerância a dois ou mais ITQs (17). Na época da publicação, os resultados do estudo ASCEMBL, que avaliou a eficácia e segurança do asciminibe, ainda não estavam disponíveis (17). Nessa diretriz, a escolha do ITQ deve ser guiada pelo perfil de mutações específicas do BCR::ABL1, sendo recomendado o uso de ponatinibe para casos com a mutação T315I. Além disso, pacientes com resposta subótima devem ser considerados para TCTH alogênico (17).

2.4.4. European Society for Medical Oncology (ESMO) - 2017

A diretriz da ESMO, publicada em 2017, antecede o registro dos ITQs de terceira geração e suas atualizações para a terceira linha de tratamento. Assim, as recomendações são genéricas para o manejo de LMC refratária ou resistente, sugerindo que a escolha do ITQ baseie-se na exposição prévia e no perfil mutacional (8).

2.5. Impacto da Doença e Limitações dos Tratamentos Atuais

Em casos de LMC controlada em fase crônica, com resposta adequada aos ITQs e bom perfil de tolerabilidade, a expectativa de vida dos pacientes se aproxima da população saudável (32). No entanto, a qualidade de vida pode ser prejudicada por

sintomas e eventos adversos, como fadiga, dores musculoesqueléticas, distúrbios do sono, perda de memória e problemas sexuais (33, 34).

O estudo *Global Burden of Disease* (GBD) de 2017 mostra uma redução da mortalidade da LMC. Entre os anos de 1990 e 2017, a taxa de mortalidade padronizada por idade (ASDR) e os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) caíram anualmente em -2,74% e -2,84%, respectivamente (35, 36), refletindo avanços no tratamento com ITQs (35). Contudo, essa redução foi mais expressiva em regiões com alto índice sociodemográfico (*Sociodemographic Index*, SDI), enquanto países com SDI mais baixo ainda enfrentam desafios significativos no manejo da doença (35), ressaltando a necessidade de políticas de saúde pública, especialmente em países de baixo SDI, para redução dos impactos da LMC.

Para pacientes que perdem resposta ou têm intolerância à segunda linha de tratamento com ITQs, o impacto é ainda maior. Em pacientes que não possuem esse controle de resposta com os medicamentos atualmente incorporados, o risco de progressão para as fases acelerada e blástica é elevado. Enquanto na fase crônica a SG mediana é de 8,9 anos, nas fases acelerada e blástica essa expectativa cai para 4,8 anos e seis meses, respectivamente (11).

Clinicamente, pacientes em crise blástica apresentam agravamento dos sintomas, como suores noturnos, febre, dores ósseas e sintomas de anemia, além de maior risco de infecções e sangramentos. O tratamento segue protocolos de leucemias agudas, incluindo quimioterapia intensiva e, quando possível, TCTH alogênico. No entanto, essa intervenção é viável para poucos pacientes, devido à sua alta toxicidade e à necessidade de um doador compatível (37). Adicionalmente, no Brasil, um estudo mostrou que a mediana na sobrevida de pacientes que realizaram transplante foi de 11 anos, sendo de 70% (57,8 a 79,3) em um ano e 57,7% (45,1 a 68,5) em 5 anos (38). O grau de resposta antes do transplante foi diretamente associado a piores desfechos [HR 5,89 (1,19–29,16); P = 0,03] em pacientes com apenas resposta hematológica em comparação com aqueles que apresentaram resposta citogenética ou molecular (38).

Do ponto de vista econômico, os custos associados ao tratamento da LMC-FC aumentam significativamente à medida que a doença progride e os ITQs falham, sendo os principais custos relacionados a emergências médicas, hospitalizações e, em casos

elegíveis, ao TCTH e seu acompanhamento (33). O custo do TCTH no SUS é em torno de R\$ 672.044,00 (39).

O objetivo do tratamento da LMC, portanto, é manter os pacientes com níveis adequados de resposta e tolerância, evitando a progressão para fases mais graves da doença, que geram um impacto significativo, tanto clínico quanto econômico e social, além de minimizar os efeitos adversos crônicos do tratamento.

Para pacientes que falharam com dois ou mais ITQs, a troca entre ITQs de segunda geração não é recomendada devido à incerteza quanto à sua eficácia e à baixa efetividade (40). Estudos de coorte brasileiros mostram que, nesse cenário, apenas 13-34% dos pacientes alcançam RCC e 10-24% atingem RMM (41, 42).

Ainda, o ponatinibe, ITQ de terceira geração que recentemente foi aprovado para incorporação ao SUS, possui importantes considerações de segurança em relação a eventos oclusivos arteriais relacionados ao tratamento (EOA), que se tornaram comuns nos estudos PACE e OPTIC de acordo com o tempo de tratamento dos pacientes. A preocupação com os eventos adversos levou a realização de uma análise posterior não prevista em protocolo (*post-hoc*), que reajustou os dados, mantendo ainda cerca de 20% dos pacientes EOA graves (43).

Tabela 4. Taxa de eventos EOA do ponatinibe antes e após a reavaliação.

EOA	Não-adjudicados, n (%)		Adjudicados, n (%)	
	Qualquer	Graves	Qualquer	Graves
Qualquer	84 (31%)	69 (26%)	57 (21%)	54 (20%)
Cardiovascular	42 (16%)	33 (12%)	26 (10%)	25 (9%)
Cerebrovascular	35 (13%)	28 (10%)	25 (9%)	22 (8%)
Vascular periférico	38 (14%)	31 (11%)	31 (11%)	26 (10%)
Exposição ajustada para novos EOA, pacientes com eventos por 100 pacientes-ano	11,3	9,3	8,7	8,1

Legenda: EOA, eventos oclusivos arteriais.

Fonte: Januzzi et al., 2022 (43).

Além disso, quando considerados os fatores de risco para eventos adversos oclusivos do estudo PACE incluindo todos os pacientes do estudo (N = 449; pacientes com LMC e LLA), apenas o histórico de obesidade não foi considerado como um fator de risco estatisticamente significante (Figura 3).

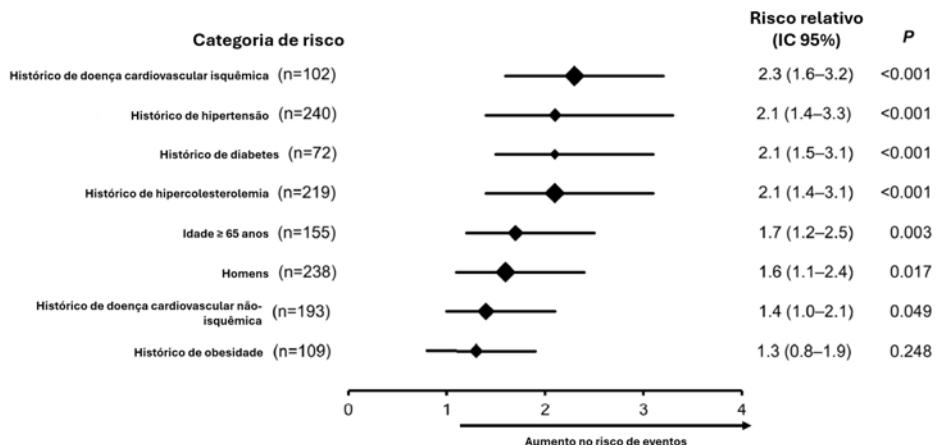


Figura 3: Avaliação de fatores de risco para eventos oclusivos no estudo PACE.

Fonte: estudo PACE (4).

Mesmo com o ajuste de dose proposto pelo estudo OPTIC, ponatinibe continuou demonstrando um aumento no risco de desenvolvimento de EOA. Neste estudo, pacientes que iniciaram sua dosagem com 45, 30 e 15 mg de ponatinibe apresentaram 9,6% 5,3% e 3,2% de quaisquer eventos arteriais oclusivos respectivamente (30, 31) (Tabela 5).

Tabela 5. Taxa de eventos EOA do ponatinibe antes e após a reavaliação.

EOA	Grupos, n (%)		
	45 mg -> 15 mg	30 mg -> 15 mg	15 mg
Qualquer	9 (9,6%)	5 (5,3%)	3 (3,2%)
EOA grave relacionado com o tratamento	4 (4,3%)	4 (4,3%)	3 (3,2%)
EOA grau ≥ 3 relacionado com o tratamento	5 (5,3%)	5 (5,3%)	3 (3,2%)

Legenda: EOA, eventos oclusivos arteriais.

Fonte: Januzzi et al., 2022 (43).

Ainda em relação aos EOAs, o *Food and Drugs Administration* (FDA), agência de regulação nos Estados Unidos, determinou a interrupção do estudo para linhas prévias de uso de ponatinibe (EPIC) por conta do risco aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo (44).

Outro ponto importante do tratamento com a dosagem inicial de 15 mg é a sua eficácia reduzida. O estudo OPTIC demonstrou uma diferença de 26,3 pontos percentuais (pp) na resposta citogenética maior em 12 meses de tratamento quando comparado o grupo com início de 45 mg e o grupo de tratamento com 15 mg (Figura 4).

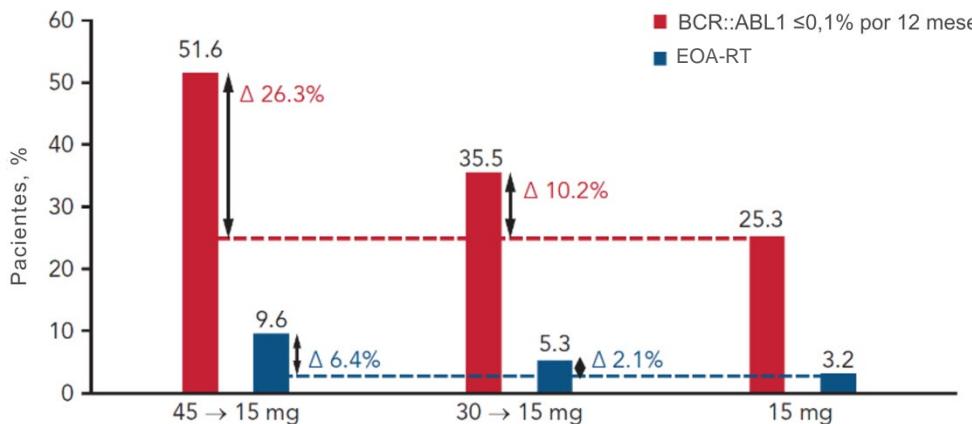


Figura 4: Resposta citogenética maior e EOAs em pacientes tratados com ponatinibe no estudo OPTIC.

Legenda: EOA-RT, evento oclusivo arterial relacionado ao tratamento.

Fonte: Cortes et al. 2020 (30, 31).

Assim, é importante ressaltar que a dose inicial de 45 mg de ponatinibe deve ser utilizada e a redução de dose deve ocorrer apenas em pacientes que apresentem resposta citogenética maior (RCM) para a possível manutenção da resposta.

Porém, não são todos os pacientes que mantém resposta satisfatória após a redução de dose. Dos pacientes incluídos nos grupos onde havia a possibilidade de redução de dose para 15 mg (grupos 30 mg e 45 mg), 73 de 188 (39%) pacientes reduziram a dose após atingir níveis de $BCR::ABL1 \leq 1\%$ ^{EI}. Desses pacientes, 55 (75%) mantiveram a resposta enquanto 18 (25%) tiveram que reescalar a dose por falta de eficácia. Quando aprofundamos nos dados da coorte de 45 mg -> 15 mg (dose aprovada para o uso no Brasil), é possível observar que 45 de 94 pacientes (48%) reduziram a dose por atingirem RCC e apenas 33 (35%) pacientes mantiveram a resposta após a redução.

Os dados do asciminibe no estudo ASCEMBL, por outro lado, demonstram que além de sua eficácia superior ao bosutinibe em respostas moleculares e com segurança em relação aos eventos oclusivos arteriais, onde apenas oito (5,1%) pacientes desenvolveram EOA com o uso de asciminibe. Vale ressaltar que os pacientes foram altamente previamente tratados, onde sete haviam sido tratados com nilotinibe, seis com dasatinibe e três com ponatinibe previamente a exposição ao asciminibe. A análise continuada desses eventos adversos de interesse resultou numa redução conforme o tempo, onde na primeira análise de 48 semanas do estudo, a taxa ajustada para 100 pacientes-ano foi de 3,3 sendo reduzida para 3,0 em 96 semanas de estudo (45).

Além do estudo ASCEMBL, um estudo fase I demonstrou a eficácia de asciminibe à longo prazo. Com uma exposição média de 5,9 anos e máxima de 8,4 anos, 70 pacientes (60,9%) ainda estavam em tratamento com asciminibe, mesmo após dois ou três inibidores de tirosina quinase. Neste estudo, cerca de 65,1% dos pacientes apresentaram uma resposta molecular maior (RMM). Desses 56 pacientes que atingiram a RMM, 50 mantiveram ou melhoraram a resposta até a análise final do estudo. Além da melhora dos parâmetros de eficácia, a segurança de asciminibe se tornou mais favorável ao passar do tempo, onde os principais eventos adversos ocorreram apenas no primeiro ano de tratamento (46).

Neste contexto, propõe-se a incorporação do asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+ em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs no SUS.

3. Descrição da tecnologia – asciminibe

3.1. Ficha técnica do medicamento

Princípio ativo: Cloridrato de asciminibe

Nome comercial: Scemblix™

Número de registro ANVISA: 100681183

Validade do registro: 06/2026

Apresentação: Comprimidos revestidos de 40 mg e 20 mg – embalagens contendo 60 comprimidos.

Detentor do registro: Novartis Biociências S.A.

Fabricante: Novartis Pharma Stein AG.

Indicação aprovada na ANVISA: “asciminibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica (FC), previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQ).”

Indicação proposta pelo demandante para esta submissão: “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).”

Posologia e forma de administração: A dose diária total recomendada é de 80 mg. Scemblix™ (cloridrato de 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. O consumo alimentar deve ser evitado por pelo menos duas horas antes e uma hora depois da administração de Scemblix™ (cloridrato de asciminibe).

Para o gerenciamento de reações adversas ao medicamento, caso ocorram, a dose pode ser reduzida de 80 mg uma vez ao dia para 40 mg uma vez ao dia; ou de 40 mg duas vezes ao dia para 20 mg duas vezes ao dia. Se as reações adversas forem tratadas de maneira eficaz, a dose original pode ser reiniciada. Scemblix™ (cloridrato de asciminibe) deve ser permanentemente descontinuado em pacientes incapazes de tolerar uma dose diária total de 40 mg. O tratamento deverá continuar contanto que seja observado benefício clínico ou até a ocorrência de toxicidade inaceitável.

Contraindicações: Scemblix™ é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a asciminibe ou a qualquer um dos excipientes.

Interações medicamentosas: Recomenda-se precaução com indutores fortes de CYP3A4. Recomenda-se cautela com substratos de CYP3A4 com índice terapêutico estreito. Recomenda-se cautela com substratos de CYP2C9 com índice terapêutico estreito. Cuidado recomendado com substratos de BCRP. Devem ser observadas as reduções de dose desses substratos. Evite a coadministração com rosuvastatina e considere estatinas alternativas. Se a coadministração for inevitável: a dose de rosuvastatina deve ser reduzida. Devem ser observadas as reduções da dose de rosuvastatina. Recomenda-se cautela com substratos da P-gp de índice terapêutico estreito. Recomenda-se cautela com medicamentos com risco conhecido de *torsades de pointes*.

Advertências e precauções:

- Mielossupressão: hemogramas completos devem ser realizados a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses e mensalmente a partir de então. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas. A redução da dose, suspensão temporária ou descontinuação permanente deve ser baseada na gravidade da trombocitopenia e/ou neutropenia.
- Toxicidade pancreática: A lipase e a amilase séricas devem ser avaliadas mensalmente e os pacientes monitorados quanto a sinais e sintomas. Recomenda-se monitoramento mais frequente em pacientes com histórico de pancreatite. Se a elevação das enzimas for acompanhada de sintomas abdominais, recomenda-se a suspensão temporária do tratamento e dóstestes diagnósticos. A redução da dose, suspensão temporária ou descontinuação permanente deve ser baseada na gravidade da elevação da lipase e da amilase.
- Prolongamento do intervalo QT: O eletrocardiograma deve ser realizado antes do início do tratamento e monitorado durante o tratamento. Correção de hipocalêmia e hipomagnesemia antes e monitorada durante o tratamento recomendado. Recomenda-se cautela com medicamentos com risco conhecido de Torsades de pointes.

- Hipertensão: Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas. Recomenda-se o manejo da hipertensão com terapia padrão durante o tratamento com Scemblix™.
- Hipersensibilidade: Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas. Recomenda-se o início do tratamento adequado.
- Reativação da hepatite B (HBV): a reativação do HBV ocorreu em portadores crônicos durante outro tratamento com BCR::ABL1 TKIs. Testes para infecção por HBV antes do início do tratamento são recomendados. Os portadores do VHB devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção ativa pelo VHB durante e após o tratamento com Scemblix™.
- Toxicidade embriofetal: Scemblix™ pode causar dano fetal. Aconselhar mulheres grávidas e mulheres sobre o potencial reprodutivo do risco potencial para o feto. Verificação do estado de gravidez antes do início do tratamento com Scemblix™ em fêmeas com potencial reprodutivo. Mulheres sexualmente ativas com potencial reprodutivo devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Scemblix™ e por pelo menos 3 dias após a última dose.

Eventos adversos: Muito frequentes ($\geq 10\%$): Infeção do trato respiratório superior, trombocitopenia, neutropenia, anemia, dislipidemia, cefaleias, tonturas, hipertensão, dispneia, tosse, aumento das enzimas pancreáticas, vômitos, diarreia, náuseas, dor abdominal, aumento das enzimas hepáticas, erupção cutânea, dor musculoesquelética, artralgia, fadiga, pirexia, edema, prurido. Frequentes (≥ 1 a $< 10\%$): Infeção do trato respiratório inferior, gripe, hipotiroidismo, diminuição do apetite, visão turva, olho seco, palpitações, derrame pleural, dor torácica não cardíaca, pancreatite, aumento da bilirrubina no sangue, urticária, eletrocardiograma com intervalo QT prolongado, aumento da creatina fosfoquinase no sangue. Pouco frequentes ($\geq 0,1$ a $< 1\%$): neutropenia febril, hipersensibilidade.

3.2. Mecanismo de ação

Asciminibe age como um inibidor da atividade da quinase ABL1 da proteína de fusão BCR::ABL1, direcionando-se especificamente ao bolso de ligação do miristoil na ABL. Diferentemente dos demais ITQs, que se ligam ao sítio de ligação do ATP na

quinase, asciminibe atua como um inibidor alostérico, ocupando um bolso vazio que normalmente seria preenchido pelo terminal N-miristoilado da ABL1. Ao se ligar a esse local, o asciminibe “imita” o miristoil, cuja função é manter a quinase ABL1 inativa, resultando na inibição da atividade dessa quinase (Figura 5) (27).

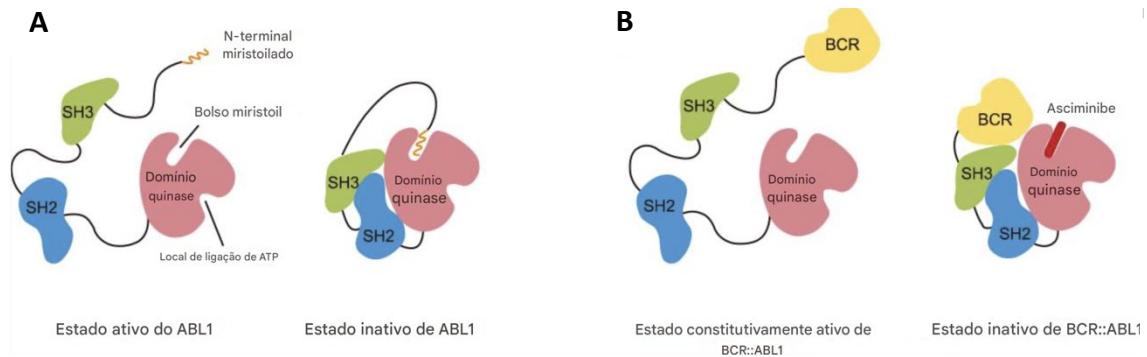


Figura 5: Mecanismo de ação do asciminibe.

Legenda: (A) Em condições normais, a atividade do ABL1 é autorregulada pela ligação do N-terminal miristoilado ao bolso miristoil do domínio quinase. (B) Na LMC, a quinase ABL1 é constitutivamente ativada devido à perda da função. Fonte: Adaptado de Choi 2023 (47).

O alvo diferente de asciminibe permite que se tenha uma maior seletividade quando comparado com os outros inibidores de tirosina quinase disponíveis. Por atuar no bolso de miristoil, asciminibe possui pouca ou nenhuma ação inespecífica, diferente dos inibidores do sítio de ligação do ATP, resultando em menos eventos adversos inespecíficos (27, 48-58) (Figura 6).

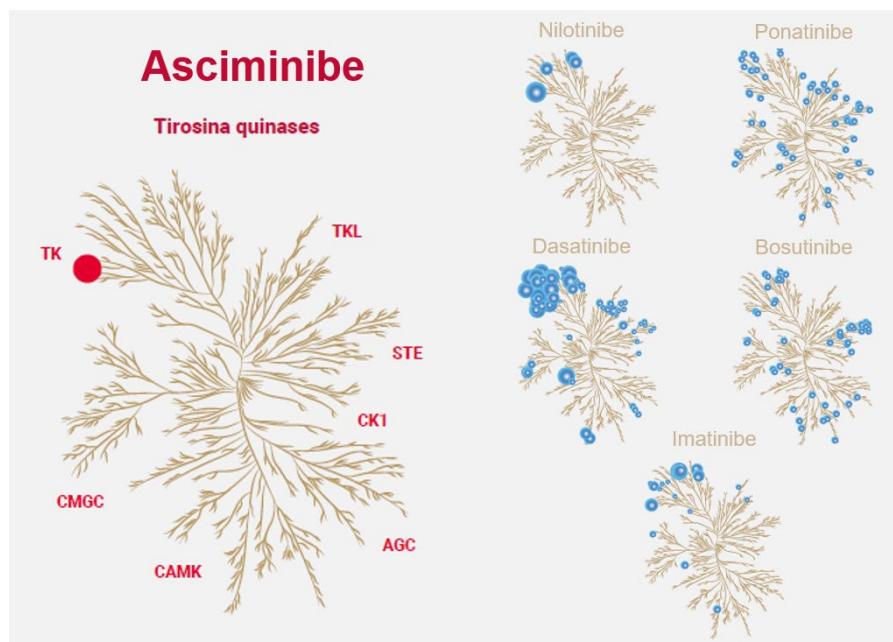


Figura 6: Diferença de seletividade dos inibidores de tirosina quinase.

Fonte: adaptado de (27, 48-58).

3.3. Preço proposto para a incorporação

De acordo com o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), asciminibe apresenta o preço de R\$ 13.270,22 e R\$ 21.366,67 respectivamente para as apresentações de 20 mg e 40 mg. Para esta demanda, a proposta do preço de incorporação de asciminibe para as duas apresentações é apresentada na tabela abaixo:

Tabela 6: proposta de preço para a incorporação

Apresentação	PMVG	Preço proposto	% desconto
20 mg	R\$ 13.270,22	R\$ 7.630,38	
40 mg	R\$ 21.366,67	R\$ 12.285,84	42,5%

Legenda: PMVG: preço máximo de venda ao governo.
Elaboração própria.

3.4. Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde

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-FC, após o uso de dois ou mais ITQs, destacando sua superioridade em eficácia em comparação ao bosutinibe e seu atendimento às necessidades não supridas desses pacientes (59).

No mesmo mês, a *Canada's Drug Agency* (CDA) também recomendou a inclusão de asciminibe no sistema de saúde canadense para pacientes com LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs, ressaltando sua eficácia superior em alcançar a RMM, um importante preditor de melhora na sobrevida a longo prazo (60).

Em julho de 2022, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) inicialmente não recomendou a incorporação do asciminibe para pacientes com LMC-FC, após dois ou mais ITQs, solicitando uma revisão dos dados clínicos e econômicos (61). Após uma nova submissão, em novembro de 2022, o PBAC recomendou sua incorporação (62).

Por fim, em novembro de 2022, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) também aprovou a inclusão de asciminibe, reconhecendo sua eficácia superior em alcançar RMM para pacientes com LMC-FC Ph+, previamente tratados com dois ou mais ITQs, sem a mutação T315I, conforme evidenciado no estudo ASCEMBL (63).

Ainda em 2022, agências de outros países, como a HAS (*Haute Autorité de Santé*) (64) da França e a ZIN (*Zorginstituut Nederland*) da Holanda aprovaram o medicamento como opção de tratamento para reembolso em pacientes com LMC-FC Ph+ previamente tratados com dois ou mais ITQs. Em 2023, as agências da Alemanha IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) (65) e G-BA (*Gemeinsame Bundesausschuss*) (66), também incluíram o medicamento para a mesma indicação.

Tabela 7: Aprovação e indicação do uso de nome do asciminibe em outros países.

Agência (país)	Ano de avaliação	Indicação da incorporação
NICE (Reino Unido)	2022	LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs
CDA (Canadá)	2022	LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs
PBAC (Austrália)	2022	LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs
SMC (Escócia)	2022	LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs, sem mutação T315I
HAS (França)	2022	LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs
ZIN (Holanda)	2022	LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs
IQWiG (Alemanha)	2023	LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs
G-BA (Alemanha)	2023	LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs

Legenda: CADTH, Canada's Drug and Health Technology Agency; G-BA, *Gemeinsame Bundesausschuss*; HAS, *Haute Autorité de Santé*; IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NICE, Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium; ZIN, *Zorginstituut Nederland*

Fonte: elaboração própria.

Além das agências internacionais, em dezembro de 2025, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) incluiu o asciminibe como o primeiro ITQ de terceira geração para pacientes com LMC-FC Ph+ que receberam o tratamento com dois ou mais inibidores de tirosina quinase. A recomendação foi baseada no reconhecimento da necessidade médica não atendida e dos dados de eficácia de asciminibe comparado com o bosutinibe e os outros ITQs disponíveis (67). Vale ressaltar que o ponatinibe foi avaliado em 2023 pela ANS e recebeu recomendação final negativa pelas incertezas em relação a eficácia do medicamento (68).

4. Evidências sobre a eficácia e segurança do asciminibe

4.1. Justificativa da escolha do comparador

Para a revisão sistemática, selecionou-se os inibidores de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe) e o ponatinibe como comparadores, pois, segundo o PCDT vigente, o tratamento de terceira linha é prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados do SUS como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), podendo ser ofertada qualquer uma das terapias comparadoras. Assim, como o ponatinibe ainda não está disponibilizado e é comum a troca entre inibidores de segunda geração na terceira linha, assumiu-se que todos os inibidores de segunda geração e o ponatinibe poderiam ser comparadores para esta demanda.

4.2. Objetivo

O objetivo é apresentar os dados de eficácia e segurança do asciminibe no tratamento de pacientes adultos com LMC-FC Ph+ previamente tratados com pelo menos dois ITQs, obtidos através de uma revisão sistemática da literatura.

4.3. Métodos

A presente revisão seguiu as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (69) e das Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde do Brasil (MS) (70) O reporte dos resultados está baseado no *PRISMA statement* (71).

4.3.1. Critérios de elegibilidade

A pergunta que se objetivou a responder é: “asciminibe é eficaz e seguro no tratamento de LMC Ph+ resistente ou intolerante ao tratamento com pelo menos duas linhas terapêuticas com ITQs, quando comparado a outros ITQs?” e esta foi estruturada no formato PICOT.

Tabela 8: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.

P (população)	Pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs
I (intervenção)	Asciminibe
C (comparador)	Outros ITQs (nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe e ponatinibe)
O (desfecho)	Eficácia: Resposta molecular, resposta molecular maior, sobrevida livre de eventos, sobrevida global Segurança: eventos adversos, eventos adversos oclusivos, eventos adversos de grau 3 ou 4 Outros: qualidade de vida relacionada à saúde
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas publicadas com metanálise de comparações diretas ou indiretas incluindo asciminibe e outros tratamentos e ensaios clínicos randomizados de asciminibe versus qualquer comparador; na ausência desses, estudos observacionais comparativos; na ausência desses, estudos observacionais não comparativos (estudos de braço único)

Fonte: elaboração própria.

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características: ensaios clínicos randomizados (ECRs), revisões sistemáticas (RS), análises indiretas e estudos de evidência de mundo real (*real world evidence* – RWE) que tenham avaliado a eficácia e/ou segurança do asciminibe em comparação a outros ITQs no tratamento de pacientes com LMC-FC Ph+ tratados previamente com pelo menos duas linhas de ITQs. Não houve restrição de data ou de idioma de publicação.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de RWE com menos de dez participantes.

4.3.2. Bases de dados e estratégia de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, Embase e Cochrane CENTRAL, no dia 24 de janeiro de 2025. A estratégia de busca incluiu termos relacionados à doença e ao medicamento asciminibe, sem restrição para os delineamentos de interesse. Não houve restrições de data ou idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 8. As listas de referências de revisões sistemáticas de interesse, identificadas na busca na literatura, também foram revisadas.

Além disso, foi realizada uma busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca ampla, incluindo apenas termos relacionados ao nome do medicamento asciminibe, para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos ainda em condução.

Tabela 9: Estratégias de busca completas para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança do asciminibe e resultados encontrados em busca realizada no dia 24 de janeiro de 2025.

ID	Estratégia	Hits
MEDLINE (via Pubmed)		
#1	("asciminib" OR "abl001" OR "asciminib hydrochloride" OR "scemblix")	221
#2	("chronic myeloid leukemia" OR "leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive" 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" 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 "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"[MeSH] OR "Leukemia, Myeloid"[MeSH])	119.198
#1 and #2		
Embase		
#1	'asciminib' OR 'asciminib' OR 'abl001' OR 'asciminib hydrochloride' OR 'scemblix'	749
#2	'chronic myeloid leukemia'/exp OR 'leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive' 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 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, myeloid, ph1-positive myeloid' OR 'leukemias, ph1-positive myeloid'	61.839

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'	
#1 and #2	574
Cochrane CENTRAL	
('asciminib' OR 'asciminib' OR 'abl001' OR 'asciminib hydrochloride' OR 'scemblix'):ti,ab,kw	98
TOTAL	855

Fonte: elaboração própria.

4.3.3. Seleção dos estudos

O programa EndNote 21 (EndNote 21, Thomson Reuters, Nova Iorque, EUA) foi utilizado para organização, seleção e arquivamento das referências. Após a remoção de duplicatas, os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos utilizando o gerenciador de referências Rayyan QCRI (72). Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. Essa etapa foi realizada com auxílio de tabela de seleção no Microsoft Excel (Microsoft Corp, Washington, EUA) desenvolvida especificamente para a presente revisão. O processo completo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias sendo resolvidas por um terceiro revisor.

Ademais, estudos que não se encaixaram nos critérios de inclusão, mas que complementam as evidências, foram descritos como evidência complementar.

4.3.4. Extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados

Primeiramente, os artigos incluídos foram apresentados em tabelas de características dos estudos. Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por

segundo revisor. A análise dos dados foi qualitativa e as seguintes informações foram extraídas dos estudos:

- Características gerais: autor e ano, desenho do estudo, local de condução, período de inclusão de pacientes no estudo, período de acompanhamento do estudo, número de pacientes randomizados, critérios de inclusão, critérios de exclusão, intervenção, comparador, desfechos primários, desfechos secundários, publicações.
- Principais resultados encontrados: resposta molecular, resposta molecular maior, qualidade de vida, desfechos secundários, como resposta citogenética, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos.

4.3.5. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane RoB 2.0* (73). A ferramenta de avaliação crítica AMSTAR-2 (74) foi utilizada para avaliação de revisões sistemáticas. Além disso, foi realizada avaliação da certeza da evidência utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group*) (75), através da ferramenta GRADEpro GDT (<https://www.gradepro.org/>).

Ambas as avaliações foram realizadas por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por terceiro revisor.

4.4. Resultados

4.4.1. Seleção e inclusão dos estudos

A Figura 7 apresenta o fluxo de seleção dos estudos de acordo com recomendado pelo *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) (71). Em busca na literatura, utilizando a estratégia ampla para identificação das quatro comparações, foram identificadas 578 referências únicas, das quais 33 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final da seleção foram encontradas 22 publicações, sendo:

- 3 publicações oriundas de um ensaio clínico randomizado (5, 45, 76);

- 2 extensões de ensaios clínicos (46, 77);
- 1 revisão sistemática (78);
- 2 estudos de análise indireta (40, 79);
- 14 estudos de evidências de mundo real (RWE), sendo 8 em forma de resumo (80-89) e seis em forma de texto completo (90-95).

Além disso, dois estudos observacionais oriundos de busca manual foram adicionados como evidência adicional pela relevância com o tema. A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no Apêndice 1.

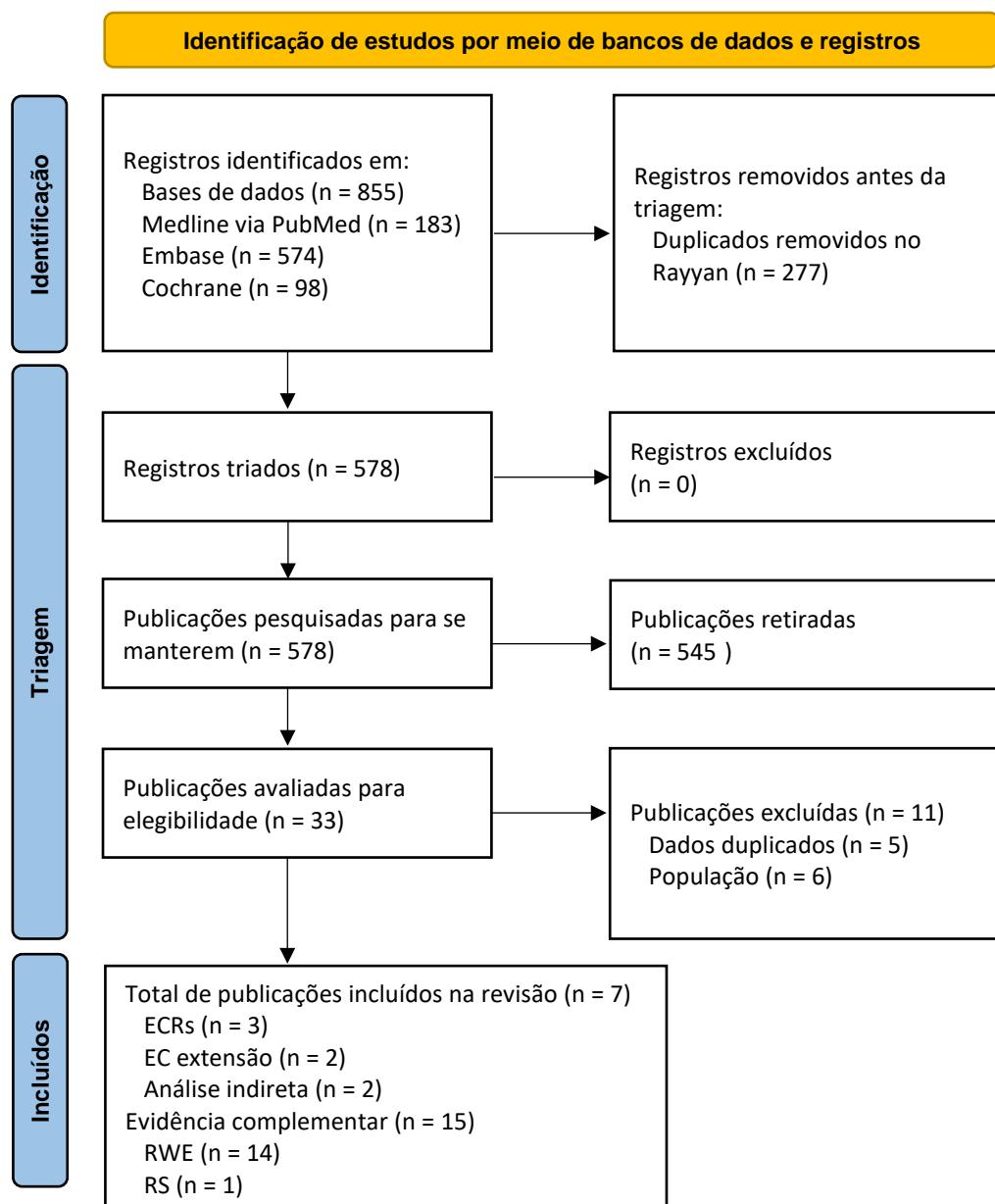


Figura 7: Fluxograma de inclusão de estudos.

Legenda: EC, ensaio clínico; ECRs, Ensaios clínicos randomizados; RS, revisão sistemática; RWE, *real world evidence*.
Fonte: adaptado de Page et al 2021 (71).

4.4.2. Descrição dos estudos incluídos

A evidência principal do dossiê está amparada nos dados do ECR ASCEMBL(5, 45, 76), que compararam o asciminibe com o bosutinibe, e nas análises indiretas ajustadas por emparelhamento não ancorada (*matching-adjusted indirect comparison* - MAIC), que compararam o asciminibe com ITQs de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe) (40) e terceira geração (ponatinibe) (40, 79) (Tabela 9).

Tabela 10: Resumo das principais evidências.

Autores	Desenho do estudo	Indicação	Intervenção (n)	Comparador (n)	Desfecho primário	Principais achados	Risco de viés/AMSTAR-2
Réa et al. (2021)	ECR	LMC-FC com falha/intolerância a ≥ 2 ITQs	Asciminibe (157)	Bosutinibe (76)	RMM em 24 semanas	Asciminibe: 25,5% vs. Bosutinibe: 13,2% ($P=0,029$)	Baixo
Atallah et al. (2022)	MAIC	LMC-FC com falha/intolerância a ≥ 2 ITQs	(1) Asciminibe pré-MAIC (103), Asciminibe pós-MAIC (ESS=51); (2) Asciminibe pré-MAIC (157), Asciminibe pós-MAIC (ESS=48); (3) Asciminibe pré-MAIC (157), Asciminibe pós-MAIC (ESS=61); (4) Asciminibe pré-MAIC (157), Asciminibe pós-MAIC (ESS=23); (5) Asciminibe pré-MAIC (103), Asciminibe pós-MAIC (ESS=35).	(1) Ponatinibe (203); (2) Nilotinibe (39); (3) Dasatinibe (58); (4) Nilotinibe/Dasatinibe (26).	RMM em 6m e 12m e RCC em 6m e 12m	(1) asciminibe pós-MAIC vs ponatinibe, respectivamente, RMM 6m, 29% vs 19%; RMM 12m, 34% vs 23%; RCC 6m, 38% vs 34%; RCC 12m, 42% vs 43%; (2) RMM e RCC indisponíveis; (3) asciminibe pós-MAIC vs ponatinibe; respectivamente, RMM 6m; (4) asciminibe pós-MAIC vs ponatinibe, respectivamente, RMM 6m 27% vs 21%.	4 domínios críticos
Garcia-Gutierrez et al. (2024)	MAIC	LMC-FC com falha/intolerância a ≥ 1 ITQs	Ponatinibe (359); Ponatinibe pós-MAIC (ESS=304)	Asciminibe (298)	RMM em 6m e 12m e RCC em 6m e 12m	Asciminibe vs ponatinibe pós-MAIC, respectivamente; RMM 6m, 20,5% vs 28,1%; RMM 12m, 28,3% vs 35,1%; RCC 6m, 40,2% vs 49,9%; RCC 12m, 46,3% vs 55,6%.	5 domínios críticos

Legenda: ECR, ensaio clínico randomizado; ESS, tamanho de amostra efetivo; LMC-FC, leucemia mieloide crônica em fase crônica; ITQs, inibidores da tirosina quinase; MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*.

Fonte: Elaboração própria.

4.4.2.1. Descrição do estudo ASCEMBL – comparação asciminibe vs bosutinibe

O estudo de Réa et al. (2021)(5), publicou a análise de 24 semanas do estudo ASCEMBL e até a data de corte do estudo (25 de maio de 2020), a mediana de acompanhamento dos pacientes desta publicação foi de 14,9 meses. Com exceção de um paciente do grupo asciminibe que não iniciou o tratamento após a randomização, que apresentou citopenia e por decisão do investigador não iniciou o tratamento, todos os pacientes tratados completaram as 24 semanas ou descontinuaram o tratamento previamente. As principais características do estudo ASCEMBL estão listadas na Tabela 10.

Tabela 11: Principais características do ensaio clínico ASCEMBL, avaliando o asciminibe em comparação ao bosutinibe.

ASCEMBL	
Desenho do estudo	ECR de Fase 3, duplo cego, controlado por placebo
Locais	Arábia Saudita, Argentina, Austrália, Brasil , Bulgária, Canadá, Coreia do Sul, Espanha, Estados Unidos da América, França, Hungria, Israel, Itália, Japão, Líbano, México, Países Baixos, Romênia, Rússia, Sérvia, Suíça, Tchéquia, Turquia
Período de inclusão de pacientes no estudo	Novembro de 2017 a dezembro de 2019
Período de acompanhamento do estudo	2017 a 2024
Número de pacientes randomizados	233
Critérios de inclusão	≥18 anos de idade, com LMC-C previamente tratada com ≥2 ITQs, com falha no tratamento prévio com ITQ de segunda linha ou intolerância ao tratamento com ITQ; com níveis de BCR::ABL1 na escala internacional (BCR::ABL1 ^{EL}) de ≥1%, ou para pacientes com intolerância, BCR::ABL1IS >0,1%.
Critérios de exclusão	Presença de mutações BCR::ABL1 resistentes ao bosutinibe: T315I ou V299L
Intervenção	Asciminibe 40 mg 2x ao dia
Comparador	Bosutinibe 500 mg 1x ao dia
Desfechos primários	RMM em 24 semanas
Desfechos secundários	RMM em 96 semanas, taxas de resposta citogenética e taxas de RMM nos e até os pontos de coleta de dados programados, tempo até RMM e duração da RMM, tempo até a resposta citogenética completa (RCC) e duração da RCC, tempo até falha do tratamento, sobrevida livre de progressão, sobrevida global, segurança e tolerabilidade, além de parâmetros farmacológicos.
Publicações	Réa et al. 2021 (5); Hochhaus et al. 2023 (45); Réa et al. 2023 (76)

Legenda: LMC-C, leucemia mieloide crônica em fase crônica; ITQ, inibidores da tirosina quinase; RMM, resposta molecular maior.

Fonte: Réa et al. 2021 (5).

Durante o período de inclusão do estudo foram incluídos 233 pacientes com LMC-FC previamente tratados com pelo menos duas linhas de ITQs e randomizados (2:1) para receber asciminibe ($n = 157$) ou bosutinibe ($n = 76$). As características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos estão descritas na Tabela 11. A maior parte das características dos pacientes foi similar entre os grupos, porém, mesmo com a randomização, foram observadas algumas diferenças (Tabela 11). Características que não foram balanceadas entre os grupos foram posteriormente ajustadas para não impactarem nos resultados. Quatro pacientes (3 no grupo asciminibe e 1 no grupo bosutinibe) apresentavam as mutações T315I e V299L (critério de exclusão do estudo), desconhecidas no início do estudo, e descontinuaram o tratamento.

Dos pacientes em tratamento até a data de corte do estudo 97 (61,8%) eram do grupo asciminibe e 22 (28,9%) do grupo bosutinibe. Ao considerar as 24 primeiras semanas de tratamento, 16,6% e 32,9% dos pacientes dos grupos asciminibe e bosutinibe descontinuaram o tratamento, respectivamente. A causa mais comum de descontinuação até às 24 semanas foi a ocorrência de eventos adversos, com maior frequência de descontinuação no grupo bosutinibe (14,5%) em comparação ao asciminibe (6,6%). Após as 24 semanas, a causa mais frequente foi a falta de eficácia.

A mediana de tempo de exposição ao asciminibe foi de 43,4 (variação de 0,1 a 129,9) semanas e ao bosutinibe foi 29,2 (variação de 1,0 a 117,0) semanas. A intensidade de dose nos grupos foi de 99,7% (variação de 41 a 100) para asciminibe e 95,4% (variação de 36 a 100) para bosutinibe; com mediana de intensidade de dose de 79,8 (variação de 33 a 80) e 478,6 (variação de 181 a 566) mg/dia, respectivamente.

Tabela 12: Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo ASCEMBL.

Variável	Asciminibe 40 mg duas vezes ao dia (N = 157)	Bosutinibe 500 mg uma vez ao dia (N = 76)	Todos os pacientes (N = 233)
Idade mediana (intervalo), anos	52,0 (24-83)	52,0 (19-77)	52,0 (19-83)
Feminino, n (%)	75 (47,8)	45 (59,2)	120 (51,5)
Masculino, n (%)	82 (52,2)	31 (40,8)	113 (48,5)
Raça, n (%)			
Branca	118 (75,2)	56 (73,7)	174 (74,7)
Asiática	22 (14,0)	11 (14,5)	33 (14,2)
Negra ou Afro-Americana	8 (5,1)	2 (2,6)	10 (4,3)
Nativo Americano	1 (0,6)	0	1 (0,4)
Outra	5 (3,2)	7 (9,2)	12 (5,2)
Desconhecida	3 (1,9)	0	3 (1,3)
Etnia, n (%)			
Hispânico ou Latino	15 (9,6)	17 (22,4)	32 (13,7)
Não Hispânico ou Latino	102 (65,0)	43 (56,6)	145 (62,2)
Não relatado	23 (14,6)	11 (14,5)	34 (14,6)
Desconhecido	17 (10,8)	5 (6,6)	22 (9,4)
Status de performance ECOG, n (%)			
0	126 (80,3)	62 (81,6)	188 (80,7)
1	28 (17,8)	14 (18,4)	42 (18,0)
2	2 (1,3)	0	2 (0,9)
Ausente	1 (0,6)	0	1 (0,4)
MRC	46 (29,3)	22 (28,9)	68 (29,2)
ITQs anteriores, n (%)			
Imatinibe	130 (82,8)	63 (82,9)	193 (82,8)
Nilotinibe	104 (66,2)	56 (73,7)	160 (68,7)
Dasatinibe	131 (83,4)	65 (85,5)	196 (84,1)
Ponatinibe	23 (14,6)	18 (23,7)	41 (17,6)
Radotinibe	4 (2,5)	2 (2,6)	6 (2,6)
Outro	5 (3,2)	4 (5,3)	9 (3,9)
Número de linhas de terapia com ITQs anteriores, n (%)			
2	82 (52,2)	30 (39,5)	112 (48,1)
3	44 (28,0)	29 (38,2)	73 (31,3)
4	24 (15,3)	10 (13,2)	34 (14,6)
≥5	7 (4,5)	7 (9,2)	14 (6,0)
Razão para descontinuação do último ITQs, n (%)			
Falta de eficácia†	95 (60,5)	54 (71,1)	149 (63,9)
Falta de tolerabilidade	57 (37,6)	22 (28,9)	81 (34,8)
Outra‡	3 (1,9)	0	3 (1,3)
BCR::ABL1^{EL} no início do estudo, n (%)			
0,1% a ≤1%	15 (9,6)	4 (5,3)	NA
>1% a ≤10%	45 (28,7)	NA	23 (30,3)
>10%	97 (61,8)	NA	49 (64,5)
Pacientes com qualquer mutação BCR::ABL1, n (%)	20 (12,7)	10 (13,2)	30 (12,9)
Pacientes com múltiplas mutações BCR::ABL1, n (%)	3 (1,9)	0	3 (1,3)

Legenda: BCR::ABL1IS, BCR::ABL1 International Scale; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITQ, inibidores da tirosina quinase; MCR, resposta citogenética maior

Fonte: Adaptado de Réa et al. 2021 (5).

A análise de 96 semanas dos pacientes incluídos no estudo ASCEMBL, publicada em 2023 (45), apresentou uma mediana de acompanhamento de 2,3 anos (120 semanas). Até a data de corte de outubro de 2021, todos os pacientes randomizados haviam completado a visita da semana 96 ou descontinuado o tratamento. Naquele momento, 84 pacientes (53,5%) no grupo asciminibe e 15 (19,7%) no grupo bosutinibe ainda estavam em tratamento, enquanto 72 (45,9%) e 61 (80,3%) já haviam interrompido o uso da medicação, respectivamente.

Corroborando com os dados publicados anteriormente, a falta de eficácia (24,2% vs 35,5%, para asciminibe e bosutinibe, respectivamente) foi o motivo mais comum para descontinuação do tratamento, seguido por EAs (7,0% vs 25,0%, respectivamente) e decisão médica (8,9% vs 7,9%, respectivamente). A mediana de exposição ao tratamento foi de 23,7 meses (intervalo de 0,0 a 46,2) nos pacientes tratados com asciminibe e 7,0 meses (0,2 a 43,3) nos pacientes tratados com bosutinibe.

4.4.2.1.1. Evidência para eficácia e segurança do estudo ASCEMBL

4.4.2.1.1.1. RMM em 24 semanas

Após 24 semanas de tratamento os pacientes tratados com asciminibe apresentaram maior RMM em comparação aos tratados com bosutinibe (25,5% vs 13,2%), mesmo quando ajustado para a RCC no início do estudo (diferença 12,2; IC 95% 2,19 a 22,3; P = 0,029) (5).

Na análise ajustada para subgrupos de características demográficas e prognósticas o asciminibe apresentou melhor RMM nas 24 semanas em pacientes do sexo feminino, com idades de 18 até 65 anos, com falta de eficácia nos tratamentos anteriores com ITQs, 5 ou mais linhas de terapias prévias, sem mutações BCR::ABL1 e nível de transcrições BCR-ABL maior ou igual a 1% (Figura 8), porém com resultados numericamente favoráveis em todos os subgrupos.

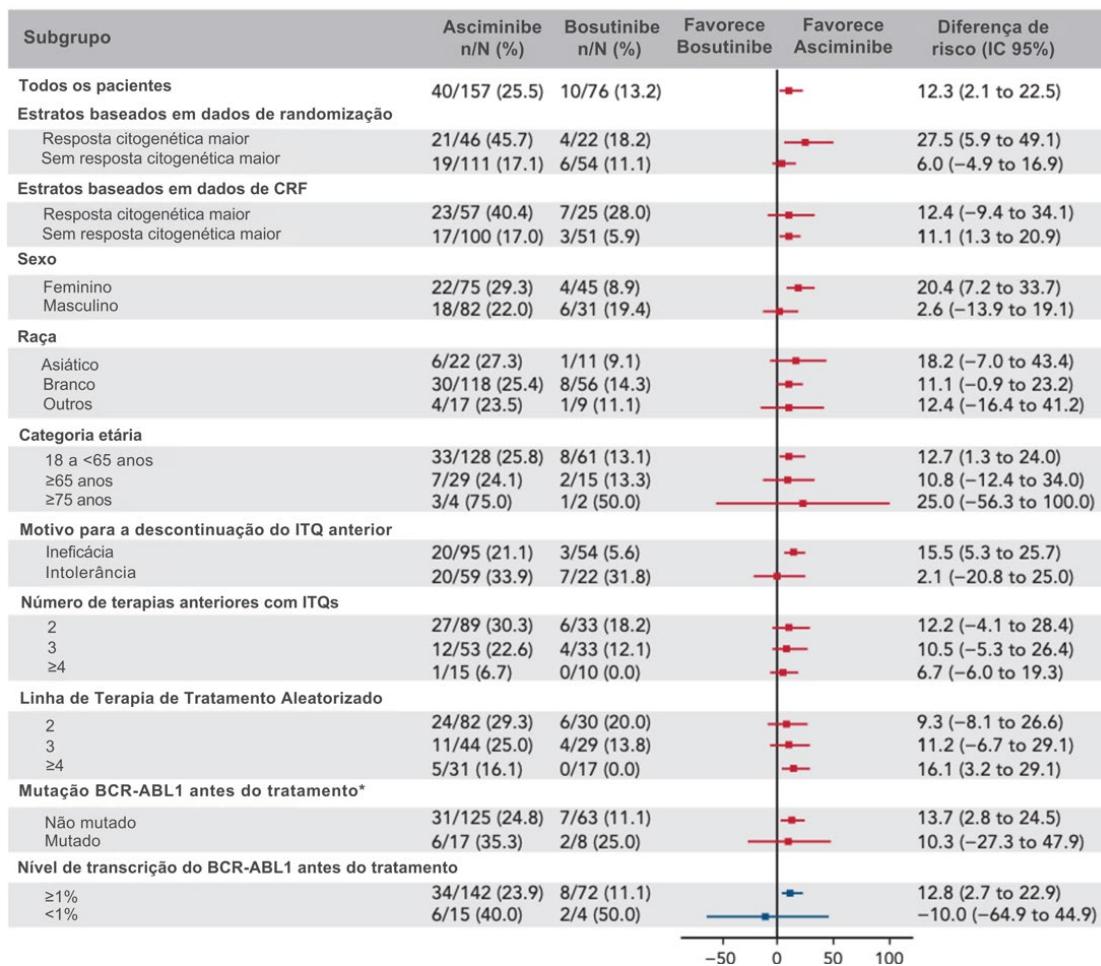


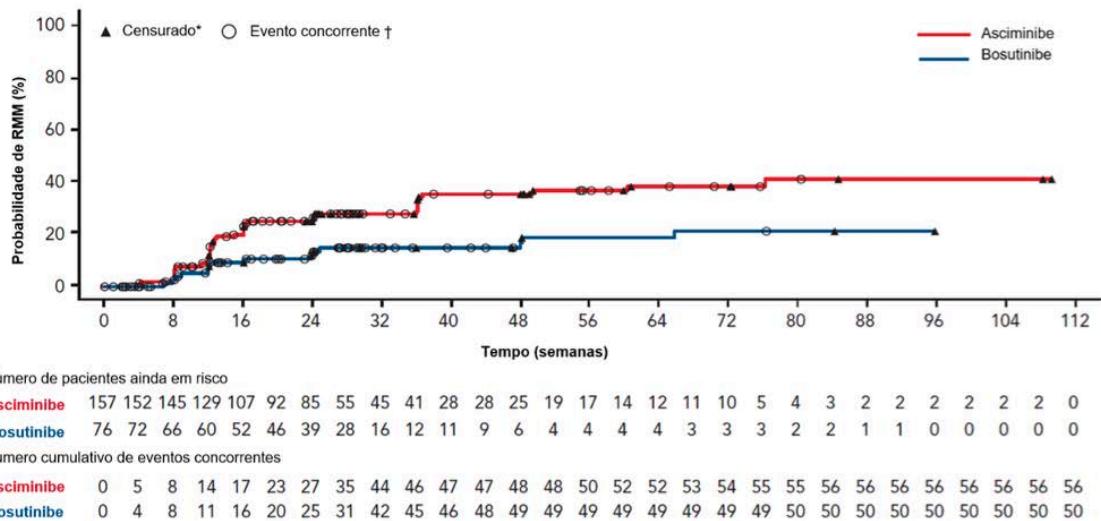
Figura 8: Diferença de risco (IC 95%) para RMM na semana 24 a partir de análises de subgrupos. O gráfico de floresta mostra a diferença de risco com intervalos de confiança de 95% para a taxa de RMM na semana 24, a partir de análises de subgrupos.

*Pacientes com mutações T315I e V299L no BCR::ABL1 ou com avaliação de mutação não mensurável foram excluídos da análise de subgrupos.

Legenda: CFR, Case Report Form (Formulário de Registro de Casos); ITQ, Inibidor de tirosina quinase.

Fonte: Réa et al. 2021(5).

A incidência cumulativa de RMM na semana 24 foi de 25,0% com asciminibe e 12,0% com bosutinibe (Figura 8).



*Os pacientes que não atingiram RMM foram censurados na data da última avaliação molecular.

[†]A descontinuação do tratamento por qualquer motivo, sem atingir MMR previamente, é considerada um evento competitivo.

Legenda: RMM, resposta molecular maior.

Figura 8: Incidência cumulativa de RMM. A curva de incidência cumulativa mostra a probabilidade de alcançar RMM ao longo do tempo em cada grupo de tratamento, calculada usando uma análise de risco competitivo.

Legenda: RMM, resposta molecular maior.

Fonte: Adaptado de Réa et al. 2021(5).

4.4.2.1.1.1. RMM em 96 semanas

Na semana 96, a RMM foi superior no grupo asciminibe em comparação com o grupo bosutinibe, 37,6% vs 15,8%, respectivamente (45). A diferença de RMM entre os dois grupos, ajustada pela RCC no início do estudo, foi de 21,74 p.p (IC 95%, 10,53 a 32,95; $P = 0,001$). A superioridade do asciminibe em termos de RMM foi mantida nos subgrupos RCC no início do estudo, motivo de descontinuação do tratamento com ITQ anterior, número de linhas prévias de tratamento com ITQ e mutações BCR::ABL1 no início do estudo (Figura 9).

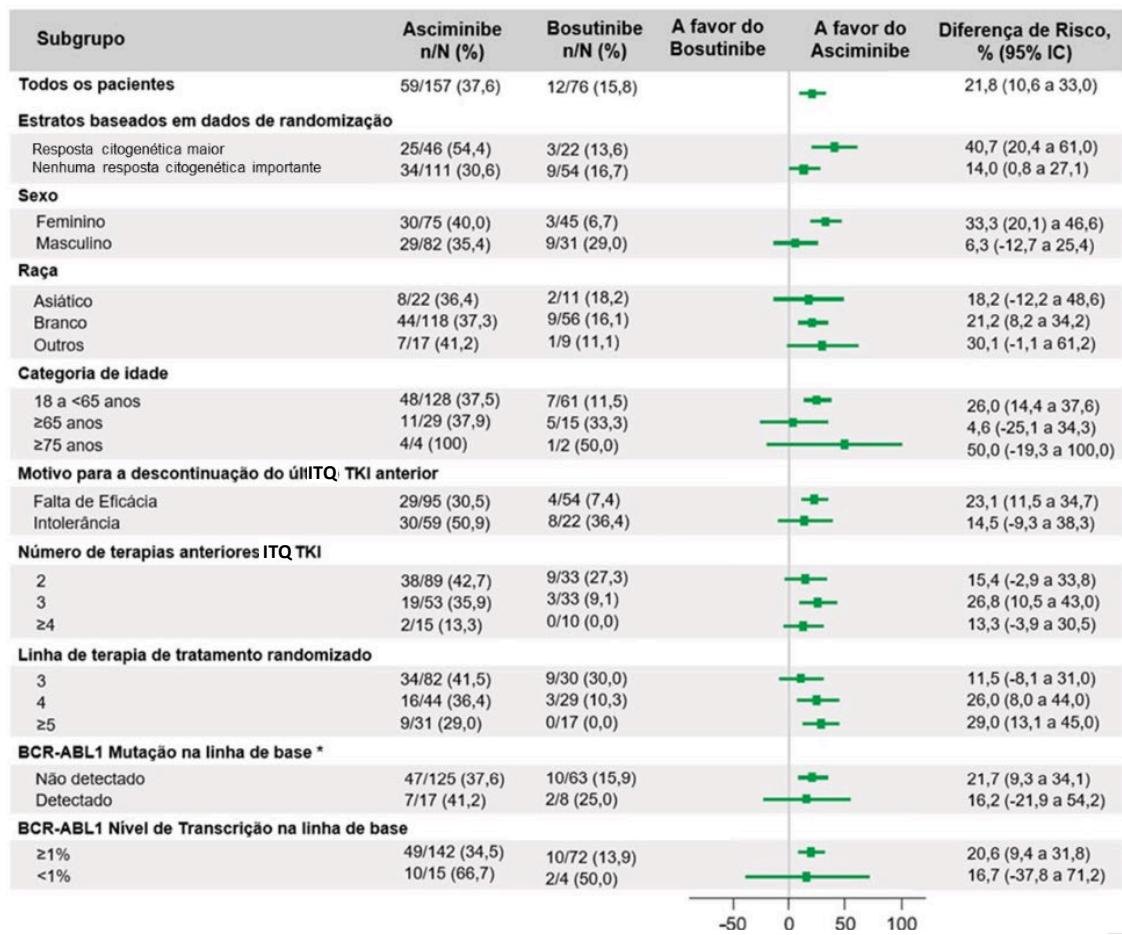


Figura 9: Diferença de taxa RMM entre tratamentos na semana 96 – análise de subgrupos.

Legenda: IC, intervalo de confiança; ITQ, inibidor da tirosina quinase. *Pacientes com mutações T315I e V299L BCR::ABL1 ou uma avaliação de mutação não-avaliável foram excluídos da análise.

Fonte: Hochhaus et al. 2023 (45).

Em ambos os grupos houve aumento da incidência cumulativa de RMM em comparação à análise anterior, porém, com crescimento mais acentuado no grupo asciminibe. Ao final de 96 semanas, a probabilidade de alcançar RMM foi de 41,2% com asciminibe e 22,6% com bosutinibe (Figura 10).

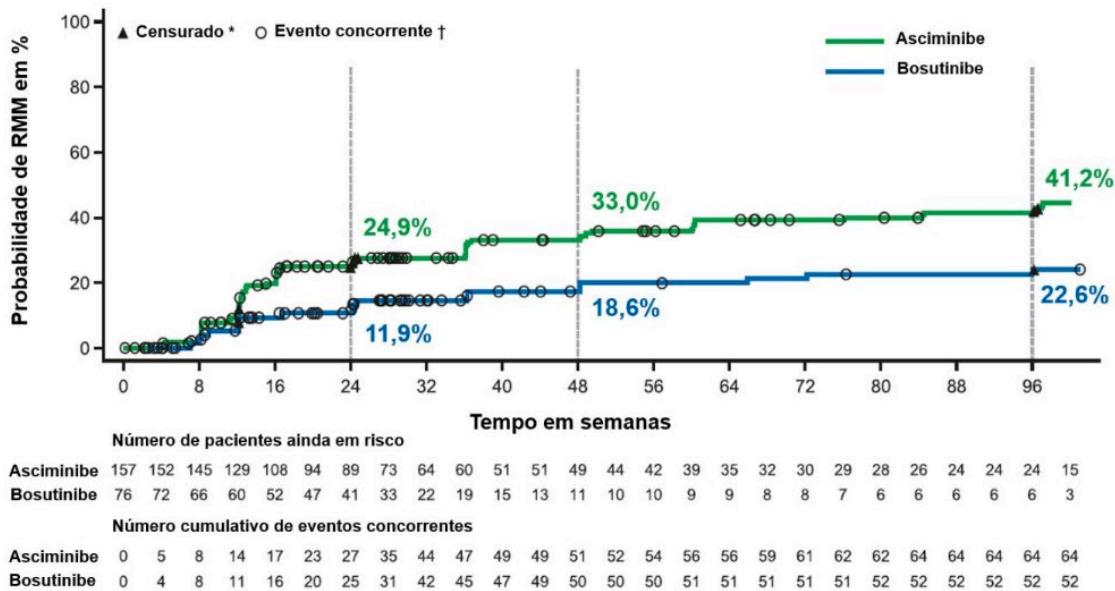


Figura 10: Incidência cumulativa de RMM até 96 semanas.

Legenda: RMM, resposta molecular maior.

Fonte: Adaptado de Hochhaus et al. 2023 (45).

4.4.2.1.1.2. Segurança

Na primeira publicação do estudo ASCEMBL (5), dos 156 pacientes tratados com asciminibe, 140 (89,7%) apresentaram eventos adversos (EA) de qualquer grau, relacionados ou não ao tratamento, em comparação com 73 (96,1%) dos 76 pacientes tratados com bosutinibe (Tabela 12). Eventos de grau 3 ou superior foram mais frequentes no grupo tratado com bosutinibe (50,6% vs 60,5%, respectivamente, para asciminibe e bosutinibe), bem como os EA relacionados ao tratamento (63,5% vs 88,2%, respectivamente).

Tabela 13: Eventos adversos, independentemente da relação com o medicamento do estudo (ocorrendo em pelo menos 5% dos pacientes em qualquer braço de tratamento) relatados até o corte de dados.

Eventos, n (%)*,†	Asciminibe (n = 156)		Bosutinibe (n=76)	
	Todos os graus	Grau ≥3	Todos os graus	Grau ≥3
Nº de pacientes com ≥1 EA	140 (89,7)	73 (96,1)	79 (50,6)	46 (60,5)
Trombocitopenia ‡	45 (28,8)	14 (18,4)	34 (21,8)	7 (9,2)
Neutropenia §	34 (21,8)	16 (21,1)	28 (17,9)	11 (14,5)
Cefaleia	25 (16,0)	10 (13,2)	3 (1,9)	0
Diarreia	18 (11,5)	54 (71,1)	0	8 (10,5)
Hipertensão	18 (11,5)	3 (3,9)	9 (5,8)	3 (3,9)
Náusea	18 (11,5)	35 (46,1)	1 (0,6)	0
Fadiga	16 (10,3)	7 (9,2)	0	1 (1,3)
Anemia	15 (9,6)	6 (7,9)	2 (1,3)	3 (3,9)
Nasofaringite	15 (9,6)	2 (2,6)	0	0

Artralgia	14 (9,0)	1 (1,3)	0	0
Rash	11 (7,1)	18 (23,7)	0	3 (3,9)
Infecção do trato respiratório superior	11 (7,1)	4 (5,3)	1 (0,6)	0
Vômitos	11 (7,1)	20 (26,3)	2 (1,3)	0
Dor nas costas	10 (6,4)	1 (1,3)	1 (0,6)	1 (1,3)
Tosse	10 (6,4)	4 (5,3)	0	0
Tontura	10 (6,4)	2 (2,6)	0	0
Dor nas extremidades	10 (6,4)	5 (6,6)	1 (0,6)	0
Amilase aumentada	9 (5,8)	4 (5,3)	1 (0,6)	0
Astenia	9 (5,8)	1 (1,3)	0	0
Edema periférico	9 (5,8)	2 (2,6)	0	0
Constipação	8 (5,1)	4 (5,3)	0	0
Dispepsia	8 (5,1)	3 (3,9)	0	0
Insônia	8 (5,1)	1 (1,3)	0	0
Lipase aumentada	8 (5,1)	5 (6,6)	6 (3,8)	3 (3,9)
Prurido	8 (5,1)	5 (6,6)	0	1 (1,3)
Dor abdominal	7 (4,5)	11 (14,5)	0	1 (1,3)
Dor abdominal superior	7 (4,5)	5 (6,6)	0	1 (1,3)
Alanina aminotransferase aumentada	6 (3,8)	21 (27,6)	1 (0,6)	11 (14,5)
Aspartato aminotransferase aumentada	6 (3,8)	1 (0,6)	16 (21,1)	5 (6,6)
Diminuição do apetite	6 (3,8)	0	6 (7,9)	0
Febre	5 (3,2)	2 (1,3)	6 (7,9)	0
Pele seca	3 (1,9)	0	6 (7,9)	0
Hipofosfatemia	2 (1,3)	1 (0,6)	4 (5,3)	3 (3,9)

*Conjunto de análise de segurança. †Os números representam a contagem de pacientes. Pacientes com vários graus de gravidade para um evento adverso foram contabilizados apenas no grau máximo; *Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03.* ‡Inclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas. §Inclui neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos e neutropenia febril.

Legenda: EA, evento adverso.

Fonte: Réa et al. 2021 (5).

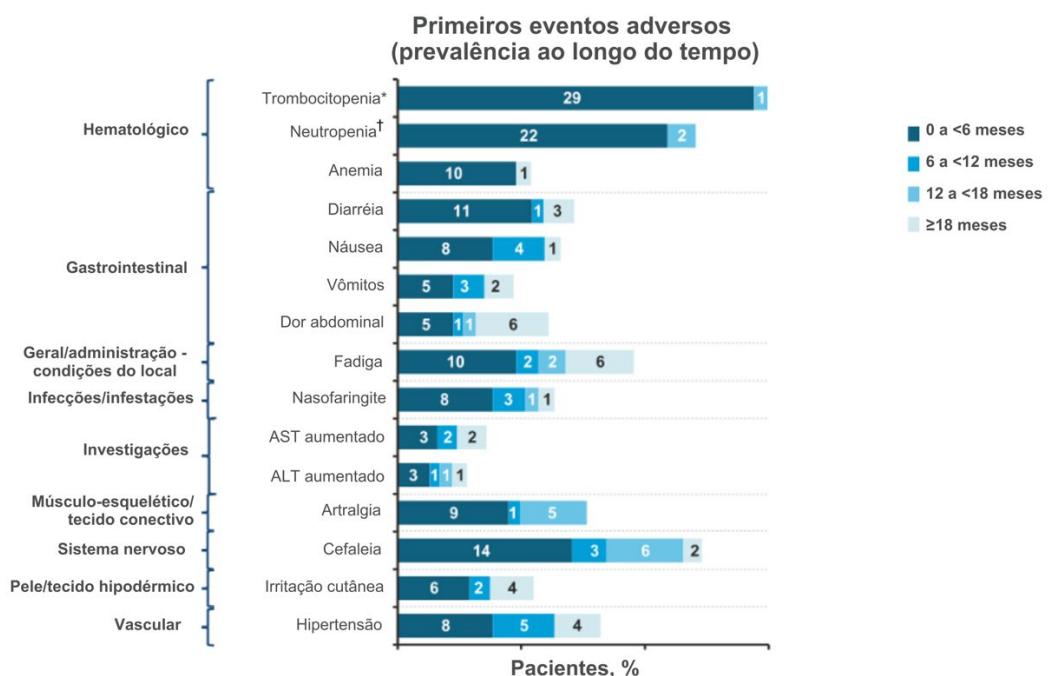
Ainda, eventos adversos levando à descontinuação do tratamento foram menos frequentes nos pacientes tratados com asciminibe (5,8% vs 21,1%, respectivamente). Os eventos adversos que mais frequentemente resultaram na descontinuação do tratamento foram trombocitopenia (qualquer grau, 3,2%; grau ≥ 3 , 3,2%) no grupo asciminibe e aumento da alanina aminotransferase (qualquer grau, 5,3%; grau ≥ 3 , 3,9%) no grupo bosutinibe. Trinta e três pacientes (21,2%) no grupo asciminibe e 32 pacientes (42,1%) no grupo bosutinibe tiveram pelo menos uma redução de dose devido a eventos adversos. Além disso, 60 pacientes (38,5%) no grupo asciminibe e 43 pacientes (56,6%) no grupo bosutinibe tiveram pelo menos uma interrupção de dose por causa de eventos adversos.

No acompanhamento mais longo do estudo, mesmo com um maior tempo de exposição ao asciminibe, os pacientes tratados com asciminibe tiveram menos eventos adversos de qualquer grau em comparação aos pacientes tratados com bosutinibe (91,0% vs 97,4%, respectivamente), bem como eventos de grau 3 ou superior (56,4% vs 68,4%). Além disso, menos pacientes no grupo asciminibe (7,7%) em comparação ao grupo bosutinibe

(26,3%) experenciaram eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento. Os EAs de grau ≥ 3 mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento com asciminibe incluíram trombocitopenia (3,2%) e neutropenia (2,6%), enquanto com bosutinibe, incluíram aumento de ALT (3,9%), neutropenia (3,9%) e derrame pleural (2,6%).

A maior parte dos eventos adversos ocorreu nos primeiros meses de tratamento, conforme a Figura 11 A e B.

A



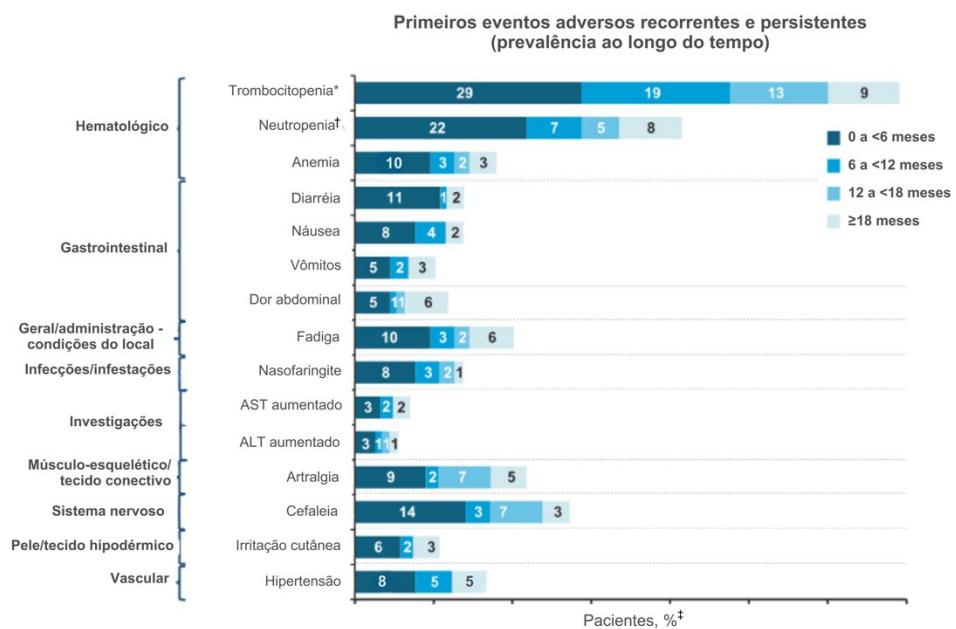
B

Figura 11: Eventos adversos de qualquer grau ao longo do tempo em pacientes tratados com asciminibe.

A O gráfico dos primeiros eventos adversos (AEs) mostra a incidência de AEs ao longo do tempo. B O gráfico dos primeiros, recorrentes e contínuos AEs mostra a prevalência de AEs ao longo do tempo. AE evento adverso, ALT alanina aminotransferase, AST aspartato aminotransferase. *Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas reduzida. †Inclui neutropenia e contagem de neutrófilos reduzida. ‡Um paciente com múltiplas ocorrências de um AE é contado apenas uma vez nesse período de tempo. As porcentagens foram arredondadas para zero casas decimais. O denominador para incidência é o número de pacientes em andamento no início de cada período de tempo que ainda não experimentaram o evento. O denominador para prevalência é o número de pacientes em andamento no início de cada período de tempo.

Fonte: Hochhaus et al. 2023 (45).

Durante o estudo, quatro pacientes (2,6%) no grupo do asciminibe e um paciente (1,3%) no grupo do bosutinibe faleceram. No grupo do asciminibe, duas mortes ocorreram durante o tratamento (considerado como morte ocorrendo durante o tratamento ou dentro de 30 dias após o término), uma devido a embolia arterial e outra por acidente vascular cerebral isquêmico. Outras duas mortes aconteceram após a descontinuação do asciminibe, durante o acompanhamento de sobrevida, ambas relacionadas à LMC. No grupo do bosutinibe, a morte registrada durante o tratamento foi causada por choque séptico. No maior acompanhamento, um paciente faleceu em cada grupo, totalizando cinco óbitos (3,2%) pacientes recebendo asciminibe e dois (2,6%) em pacientes recebendo bosutinibe (45). Os dois novos óbitos computados ocorreram após a interrupção do tratamento.

A taxa de eventos oclusivos arteriais (EOAs) foi de 3,2% ($n = 5$) para o asciminibe e 1,3% ($n = 1$) para o bosutinibe. Dos 5 EOAs no grupo asciminibe, dois eventos foram fatais (já mencionados), e os três demais foram: isquemia miocárdica ($n = 2$) e doença arterial coronariana ($n = 1$). No grupo do bosutinibe, foi registrada síndrome coronariana aguda em

um paciente. No maior acompanhamento, três novos pacientes apresentaram EOAs, a taxa de EOAs foi de 5,1% (n = 8) no asciminibe e 1,3% (n = 1) para o bosutinibe. Os EOAs foram infarto cerebral, infarto do miocárdio e aumento da troponina (um de cada) (45). A taxa de incidência ajustada por exposição (IAE) no grupo asciminibe diminuiu da primeira para a segunda análise, passando de 3,3 para 3,0 por 100 paciente-ano. A maior parte dos pacientes (75%, 6/8) que apresentaram EOAs no grupo asciminibe apresentavam histórico de risco cardiovascular antes do início do tratamento (45). Além disso, sete pacientes tiveram exposição ao nilotinibe, seis ao dasatinibe e três ao ponatinibe previamente à exposição ao asciminibe (45).

4.4.2.1.1.1. Desfechos secundários

A resposta citogenética completa (RCC) em 24 semanas, em pacientes sem RCC no início do estudo, foi de 40,8% no grupo asciminibe vs 24,2% no grupo bosutinibe. A diferença nas taxas de RCC entre os grupos na semana 24 foi de 17,3% (IC 95% 3,6 a 31,0), considerando o ajuste da RCC no início do estudo.

Além disso, independentemente dos níveis de BCR::ABL1 no início do estudo, uma maior proporção de pacientes tratados com asciminibe (63,1%) em comparação com bosutinibe (43,4%) alcançou BCR::ABL1^{EL} ≤ 10% na semana 12. Na semana 24, 49,0% dos pacientes no grupo do asciminibe e 23,7% no grupo do bosutinibe atingiram BCR::ABL1^{EL} ≤ 1%. As taxas de resposta molecular profunda, RM4 (BCR::ABL1^{EL} ≤ 0,01%) e RM4,5 (BCR::ABL1^{EL} ≤ 0,0032%), na semana 24 também foram superiores no grupo do asciminibe (10,8% e 8,9%, respectivamente) em comparação com o grupo do bosutinibe (5,3% e 1,3%, respectivamente).

Na análise de 96 semanas (45), os níveis de resposta RMM e BCR::ABL1^{EL} ≤ 1% foram mantidos até a última avaliação molecular na maior parte dos pacientes que alcançaram RMM (67/69 e 17/18 com asciminibe e bosutinibe, respectivamente) ou BCR::ABL1^{EL} ≤ 1% (74/78 e 23/24 com asciminibe e bosutinibe, respectivamente). A probabilidade de manter RMM e BCR::ABL1^{EL} ≤ 1% por ≥72 semanas foi de 96,7% (IC 95% 87,4 a 99,2) e 94,6% (IC 95% 86,2 a 97,9), respectivamente, com asciminibe, e 92,9% (IC 95% 59,1 a 99,0) e 95,0% (IC 95% 69,5 a 99,3), respectivamente, com bosutinibe. Na semana 96, as taxas de resposta molecular profunda (RM4 e RM4,5) foram consistentemente maiores com asciminibe (17,2% e 10,8%, respectivamente) do que com bosutinibe (10,5% e 5,3%, respectivamente).

A taxa de RCC na semana 96 em pacientes que não estavam em RCC na linha de base foi de 39,8% com asciminibe e 16,1% com bosutinibe, sendo a diferença na taxa de RCC entre os dois grupos, após ajuste para o status de RCC no início do estudo, foi de 23,9% (IC 95%, 10,3 a 37,4). O tempo mediano até a falha do tratamento foi maior com asciminibe (24 meses) do que com bosutinibe (6 meses).

A taxa estimada de sobrevida livre de progressão aos 2 anos foi de 94,4% (IC 95% 88,6 a 97,3) com asciminibe e 91,1% (IC 95% 79,5 a 96,3) com bosutinibe; a taxa estimada de sobrevida global aos 2 anos foi de 97,3% (IC 95% 92,9 a 99,0) com asciminibe e 98,6% (IC 95% 90,2 a 99,8) com bosutinibe (45). A taxa de sobrevida global não é precisa devido a 24 pacientes que apresentaram progressão da doença durante o tratamento com bosutinibe e fizeram a troca para o grupo asciminibe (*cross-over*) (45).

4.4.2.1.1.2. Desfechos relacionados ao paciente

Quatro questionários de resultados relatados pelos pacientes (*Patient Related Outcomes - PROs*) foram utilizados para avaliar diferentes aspectos da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e a experiência dos pacientes durante o tratamento (76): *MD Anderson Symptom Inventory-Chronic Myeloid Leukemia* (MDASI-CML), o EuroQol 5 Dimensões e 5 Níveis (EQ-5D-5L), a Impressão Global do Paciente sobre a Mudança para LMC (*Patient Global Impression of Change – Chronic Myeloid Leukemia*, PGIC-CML) e o Questionário de Produtividade no Trabalho e Atividades Diárias para LMC (*Work Productivity and Activity Impairment – Chronic Myeloid Leukemia*, WPAI-CML).

Com exceção da medida de percepção de mudança (PGIC-CML), os questionários foram aplicados no início do estudo e durante as visitas (todos questionários) clínicas nas semanas 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 e 96, enquanto os pacientes permaneciam em tratamento randomizado. As análises dos PROs foram baseadas nos dados coletados até a 48^a semana do estudo.

A pontuação média de gravidade dos sintomas relatados pelo MDASI-CML no início do estudo foi de 2,0 pontos, sugerindo que os sintomas iniciais antes do tratamento eram de baixa intensidade. A fadiga foi o sintoma mais relatado, com uma média de 3,9 pontos. Os pacientes indicaram que a LMC tinha uma interferência leve em suas atividades diárias, com uma média de 2,3 pontos para desconforto causado pelos sintomas. Entre os itens avaliados, o trabalho, o humor e a atividade geral foram os mais afetados (Figura 12). Não foram

encontradas diferenças significativas nas pontuações do MDASI-CML entre os grupos tratados com asciminibe e bosutinibe no início do estudo.

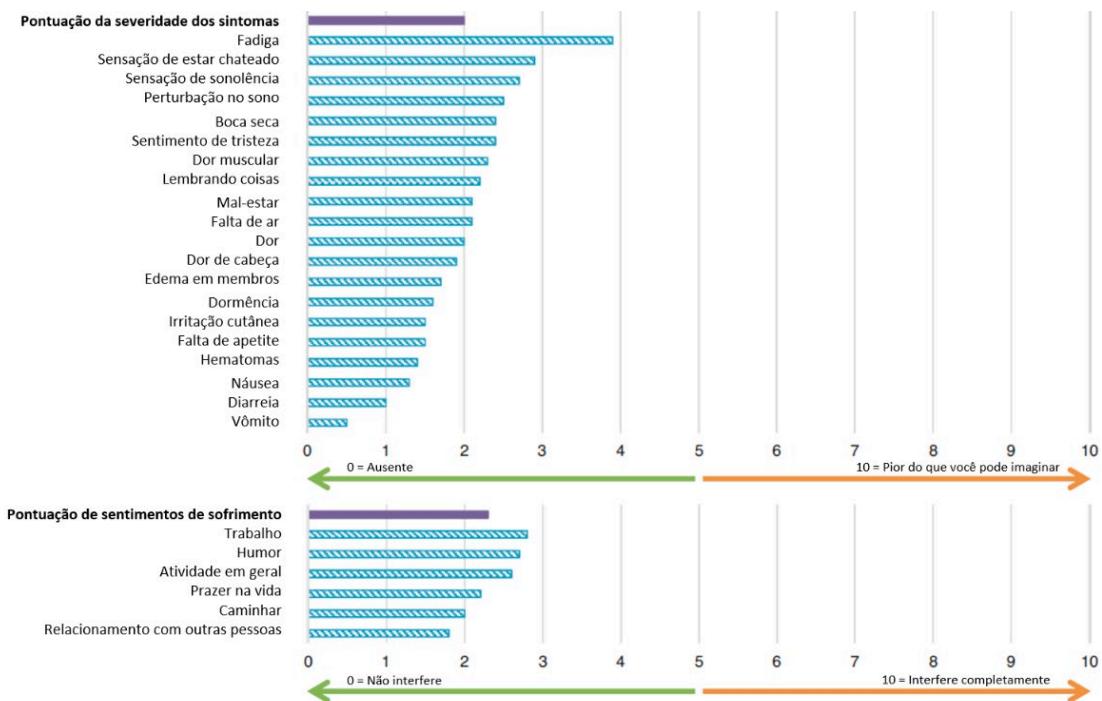


Figura 12: Pontuações específicas de sintomas e itens de interferência do MDASI-CML em ambos os grupos tratados com asciminibe e bosutinibe (total de pacientes, n = 221) no início do estudo.*

* Um total de 12 pacientes não tinham dados no início do estudo e não foram incluídos.

Fonte: Adaptado de Réa et al. 2023 (76).

A análise dos respondentes do questionário MDASI-CML, utilizado para avaliar a severidade de sintomas específicos relacionados à LMC, mostrou que após o início do tratamento, observou-se uma tendência de redução na gravidade dos sintomas no grupo tratado com asciminibe, com os sintomas permanecendo estáveis ao longo do tempo (76). Em contraste, os pacientes tratados com bosutinibe mantiveram pontuações de gravidade dos sintomas semelhantes às da linha de base durante as 48 semanas de tratamento. O questionário foi respondido por 96% dos pacientes recebendo asciminibe e 92% recebendo bosutinibe (45). Após 96 semanas, essas taxas foram de 79,5% para o grupo que usou asciminibe e 72,2% para o grupo que usou bosutinibe.

No início do estudo, a pontuação total média dos sintomas foi de 2,0 em uma escala de dez pontos para ambos os grupos, com a fadiga sendo o sintoma mais intenso, com uma pontuação de 4,0. Ainda, mantendo os resultados observados nas 48 semanas, com o uso de asciminibe por até 96 semanas, a maioria dos sintomas permaneceu estável ou melhorou, especialmente a fadiga, a sensação de desconforto e o humor. Em contraste, com o uso de

bosutinibe, muitos sintomas se agravaram em relação ao início do estudo, com aumentos mais significativos em náusea e diarreia.

A QVRS geral permaneceu praticamente inalterada em ambos os grupos ao longo do tratamento. No entanto, analisando as pontuações do MDASI-CML, houve uma tendência de melhora na QVRS no grupo asciminibe, com um ganho de 4,8 pontos na escala de sintomas e interferência em relação à linha de base. Apesar disso, as mudanças observadas entre os grupos de tratamento não foram clinicamente significativas (Figura 13).

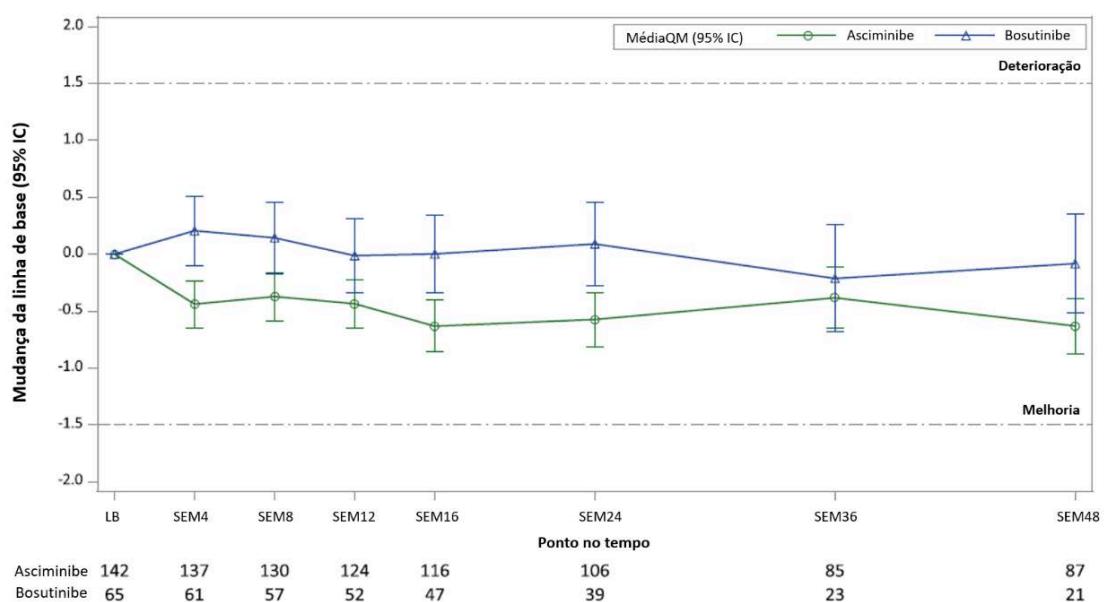


Figura 13: Alteração na pontuação de gravidade dos sintomas MDASI-CML do início do estudo ao longo das semanas de tratamento (n = 221*).

* Um total de 12 pacientes não tinham dados no início do estudo e não foram incluídos.

Legenda: LB, linha de base; IC, intervalo de confiança; MédiaQM, média dos quadrados mínimos; SEM, semana.

Fonte: Adaptado de Réa et al. 2023 (76)

4.4.2.2. Comparação indireta: análise de comparação ajustada

O estudo ASCEMBL foi o único estudo fase III com comparador para pacientes com LMC-FC Ph+ previamente tratados com pelo menos 2 ITQs prévios, no qual o asciminibe foi comparado de forma direta com o bosutinibe(5, 45). Ao se tratar de comparações indiretas, foi encontrada uma análise comparando o asciminibe com outros ITQs para pacientes em tratamento de terceira linha ou superior com LMC (40). Os dados foram comparados através de estudo com a metodologia MAIC (do inglês, *matching-adjusted indirect comparison*).

A MAIC é uma análise não ancorada, ou seja, utilizada quando não há um comparador comum entre os estudos. A análise não ancorada deve ser realizada apenas quando não é possível utilizar uma análise ancorada, ou seja, que utiliza um mesmo comparador (96). Ainda, a análise pode ser realizada por dois motivos, 1) existem evidências com um comparador em comum, porém a análise padrão ancorada não é apropriada devido à suspeita de desequilíbrio nos modificadores de efeito; ou 2) não existem evidências com um mesmo comparador disponíveis, ou as comparações são de único braço (96).

A análise MAIC, apesar de relativamente nova, possui considerável aprovação na literatura, desde que siga adequadamente os pressupostos para sua realização. O NICE, por exemplo, aceita submissões que utilizem a MAIC para comparações entre tratamentos (97).

Atallah et al., 2022 (40) realizaram a análise MAIC para estimar a eficácia relativa do asciminibe em comparação com outros ITQs no tratamento de pacientes adultos com LMC-FC Ph+, previamente tratados com dois ou mais ITQs e sem a mutação T315I (40). No referido estudo, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura para identificar os estudos mais relevantes que relatassem resultados de tratamentos para essa população (até maio de 2021). Foram incluídos estudos que apresentassem pelo menos 75% da população-alvo e que avaliassem a eficácia e/ou efetividade de ITQs considerados para LMC em terceira linha de tratamento ou mais (ponatinibe, nilotinibe e dasatinibe). 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 e RCC em 6 e 12 meses, e o tempo até a descontinuação do tratamento.

Entre os estudos incluídos na análise, o ASCEMBL foi o único ensaio clínico randomizado de fase 3 com comparador ativo (bosutinibe) para pacientes com LMC-FC Ph+, previamente tratados com dois ou mais ITQs. Em contraste, os outros estudos eram não randomizados e de braço único.

A população do ASCEMBL foi ajustada para alinhar-se aos critérios de elegibilidade e à distribuição de fatores de prognóstico dos estudos comparativos, e, portanto, pacientes que não atendiam aos critérios dos estudos comparativos foram excluídos, para melhor compatibilidade entre as populações.

Os demais estudos incluídos foram: o ensaio clínico PACE, um estudo de fase 2 e braço único que avaliou a eficácia e segurança de ponatinibe (4); um estudo de fase 2 e braço único que avaliou a eficácia de nilotinibe (98); dois estudos observacionais que avaliaram a

efetividade de dasatinibe (99, 100); e um estudo observacional que avaliou de maneira agrupada a efetividade de nilotinibe e dasatinibe (101).

Garcia-Gutierrez et al., também desenvolveram uma MAIC, que por sua vez comparou apenas asciminibe e ponatinibe (79). O estudo utilizou dados individuais de pacientes extraídos dos estudos fase II que avaliaram a eficácia de ponatinibe (PACE (4) e OPTIC (30, 31)). O processo de ajuste considerou fatores-chave, incluindo idade, sexo, raça, status de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*), número de ITQs previamente utilizados e nível basal do transcripto BCR::ABL1^{EI} antes do início do tratamento (79). As variáveis foram selecionadas com base em seu impacto na obtenção de RMM e efeito da heterogeneidade dos efeitos do tratamento, especialmente no que diz respeito à população por intenção de tratar (ITT) (79). A análise excluiu pacientes com BCR::ABL1^{EI}≤1% previamente ao tratamento, considerando que os estudos PACE e OPTIC não classificaram pacientes com essa característica como respondedores positivos, pois o desfecho primário dos estudos de ponatinibe consideraram a RCC como desfecho primário (79). O estudo considerou diferentes cenários para as análises, incluindo a população geral e subgrupos (Figura 14) (79).

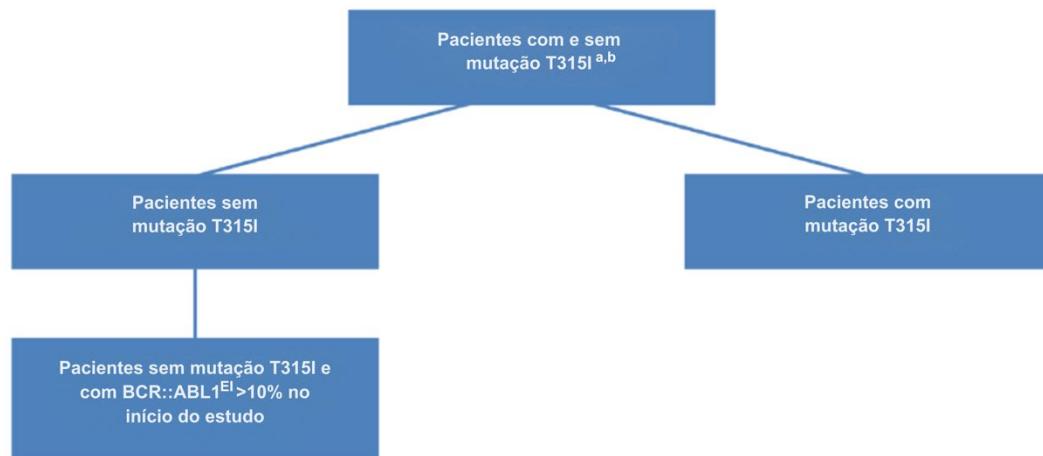


Figura 14: População geral e subgrupos de pacientes com LMC-FC após terapia com ITQ de segunda geração.

Legenda: EI, escala internacional.

Fonte: Adaptado de Garcia-Gutierrez et al. (2024)⁽⁷⁹⁾.

4.4.2.2.1. Comparação indireta: asciminibe vs ponatinibe - RMM, RCC e Tempo até a Descontinuação

Atallah et al., (40) consideraram a comparação da eficácia entre asciminibe e ponatinibe utilizando os dados dos estudos ASCEMBL e PACE, enquanto no estudo de Garcia-Gutierrez et al.,(79) também foram incluídos dados do estudo OPTIC (30, 31), que avaliou a redução de dose do ponatinibe até 15 mg. No ASCEMBL, os pacientes haviam sido tratados anteriormente com dois ou mais ITQs, enquanto no PACE e OPTIC os pacientes deveriam ter resistência ou intolerância a nilotinibe ou dasatinibe. Além disso, o ASCEMBL permitia a inclusão de pacientes com RCC na linha de base, diferente dos estudos do ponatinibe.

Para a MAIC, Atallah et al.,(40) consideraram dados agregados da coorte A do PACE para a taxa de RMM e RCC em 6 e 12 meses. Para o desfecho de tempo até a descontinuação, foram utilizados os dados agregados das coortes A e B do PACE. As definições de RMM, RCC e tempo até a descontinuação foram semelhantes nos estudos ASCEMBL e PACE.

No cenário base, 54 pacientes do ASCEMBL foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão do PACE devido à RCC no início do estudo. Os fatores ajustados no modelo incluíram idade na linha de base, status ECOG, proporção de pacientes sem mutação, taxa de resposta citogenética parcial (RCP) e proporção de pacientes com dois ITQs prévios.

Os resultados ajustados mostraram um aumento estatisticamente significativo na taxa de RMM para asciminibe em comparação com ponatinibe em 6 meses (RR 1,55, IC 95%, 1,02-2,36) e em 12 meses (RR 1,48, IC 95%, 1,03-2,14). Para a taxa de RCC, não houve diferença estatisticamente significativa em 6 meses (RR 1,11, IC 95%, 0,81-1,52) e em 12 meses (RR 0,97, IC 95%, 0,73-1,28). As taxas de RMM e RCC estão detalhadas na Tabela 13.

Tabela 14: MAIC de asciminibe versus ponatinibe para taxa de RMM e RCC em 6 e 12 meses.

Estudos	RMM		RCC	
	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
ASCEMBL (após MAIC)	29%	34%	38%	42%
PACE	19%	23%	34%	43%
RR (IC 95%)	1,55 (1,02-2,36)	1,48 (1,03-2,14)	1,11 (0,81-1,52)	0,97 (0,73-1,28)

Legenda: RMM, resposta molecular maior; RCC, resposta citogenética completa; MAIC, comparação indireta ajustada por correspondência; RR, razão de risco; IC, intervalo de confiança.

Adaptado de Atallah et al., 2023 (40).

Foi realizada uma análise adicional excluindo os 13 pacientes do estudo ASCEMBL que haviam sido previamente tratados com ponatinibe. Os resultados mantiveram-se consistentes com a análise base, mostrando um aumento estatisticamente significativo na taxa de RMM com asciminibe aos 6 e 12 meses, sem diferença estatisticamente significativa nas taxas de RCC nos mesmos períodos. O tempo até a obtenção de RMM e RCC também favoreceu asciminibe em comparação a ponatinibe, tanto aos 6 quanto aos 12 meses (Figura 15).

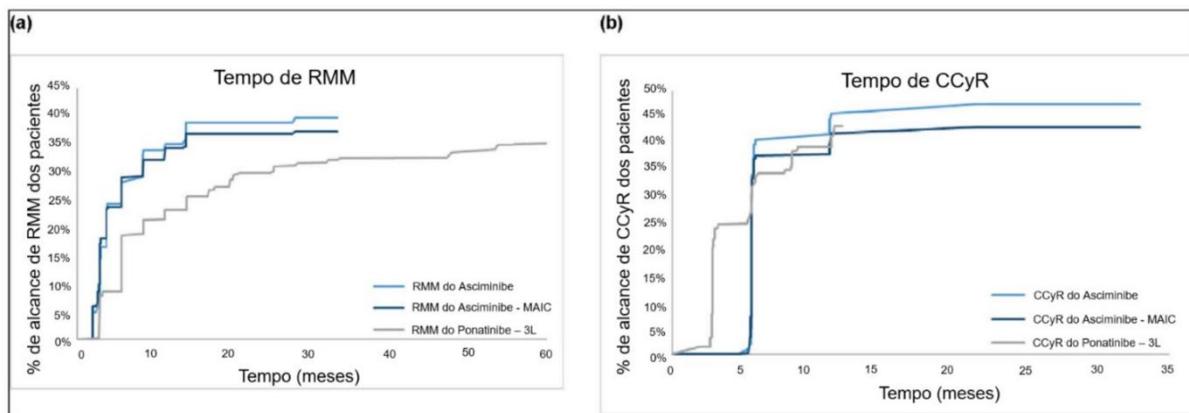


Figura 15: Curvas de resposta acumuladas de tempo para RMM e RCC. (a) Tempo até a RMM com asciminibe (ASCEMBL) versus ponatinibe (PACE); (b) Tempo até a RCC com asciminibe (ASCEMBL) versus ponatinibe (PACE).

Legenda: RMM, resposta molecular maior; CCyR, resposta citogenética completa; MAIC, comparação indireta ajustada por correspondência; 3L, terceira linha de tratamento.

Fonte: Adaptado de Atallah et al., 2023 (40).

Para a análise MAIC sobre o tempo até a descontinuação do tratamento, utilizou-se a mesma população ajustada do ASCEMBL, comparando-a com as coortes A e B do estudo PACE. Os fatores incluídos no modelo foram idade na linha de base, status do ECOG, proporção de pacientes sem mutações, RCP, histórico de resistência ou intolerância a nilotinibe ou dasatinibe, e a proporção de pacientes que já haviam utilizado dois ITQs previamente.

As curvas de tempo até a descontinuação estão ilustradas na Figura 16. No estudo ASCEMBL, a mediana do tempo até a descontinuação do tratamento ainda não havia sido alcançada, enquanto no PACE a mediana reportada para as coortes A e B foi de 32,1 meses. Após o ajuste populacional para a análise MAIC, a mediana do tempo até a descontinuação para asciminibe foi reduzida para 15,5 meses, indicando um tempo menor até a descontinuação em comparação a ponatinibe. Salienta-se a incerteza destes resultados devido à ausência dos dados do asciminibe no momento da análise, realizando uma análise

de acordo com as curvas do estudo PACE. Portanto, mesmo com os ajustes, a ausência de dados no momento de análise pode representar estimativas de efeito equivocadas (102).

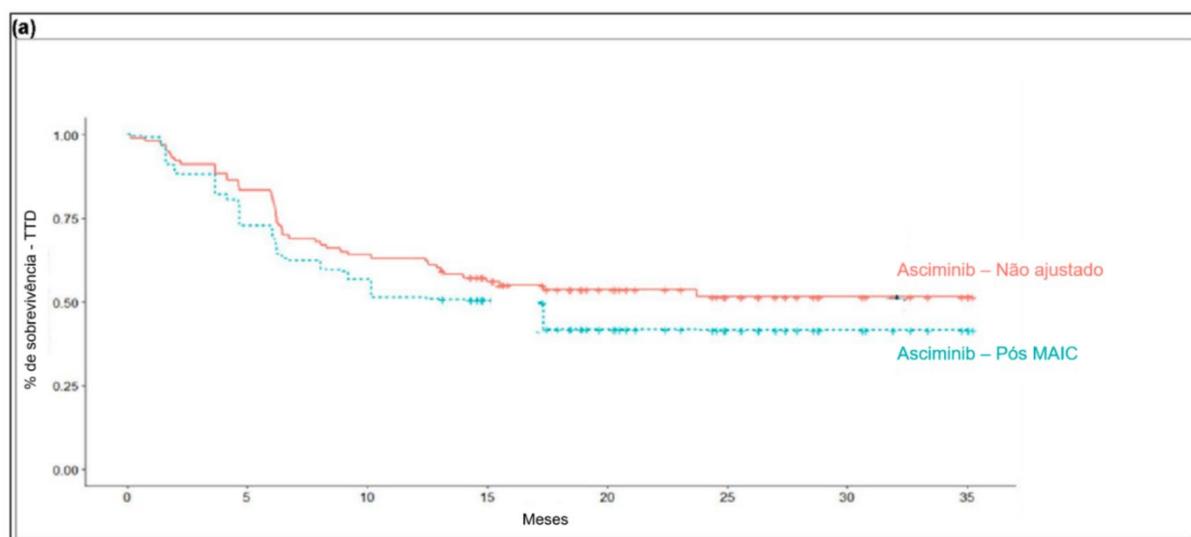


Figura 16: Curvas de tempo para descontinuação do tratamento antes e depois da MAIC - Asciminibe (ASCEMBL) versus ponatinibe (PACE)

Legenda: TTD, tempo até descontinuação do tratamento; MAIC, comparação indireta ajustada por correspondência. Adaptado de Atallah et al., 2023 (40).

No estudo de Garcia-Gutierrez et al.,(79) foram considerados apenas pacientes sem resposta no início do estudo, conforme os estudos PACE e OPTIC. Os autores da MAIC realizaram o ajuste dos estudos do ponatinibe para a comparação com asciminibe (Tabela 14). Vale ressaltar que foram utilizados dados do estudo fase I de asciminibe, cujo objetivo não foi avaliar a resposta molecular ou citogenética de pacientes e sim determinar a dose ótima para o uso de asciminibe nos pacientes, o que pode ter influenciado a respostas menos expressivas quando comparado com o estudo ASCEMBL.

Tabela 15: RCC e RMM iniciais e após 6 e 12 meses entre pacientes com LMC-FC sem resposta no início do estudo.

Intervenção	Fase I Asciminibe (N=87)	ASCEMBL Asciminibe (N=142)	PACE Ponatinibe (N=253)	OPTIC Ponatinibe (N=90)
6 meses, % (IC 95%)				
RCC	37,93% (27,74%–48,13%)	41,54% (33,44%–49,65%)	42,29% (32,02%–52,43%)	41,11% (35,04%–47,17%)
RMM	12,64% (5,66%–19,63%)	24,84% (17,56%–31,74%)	25,30% (16,54%–34,57%)	13,33% (9,24%–17,64%)
12 meses, % (IC 95%)				
RCC	39,08% (28,83%–49,33%)	50,70% (42,48%–58,93%)	45,85% (35,27%–55,84%)	52,22% (46,02%–58,33%)

RMM	19,54% (11,21%–27,87%)	33,12% (25,36%–40,84%)	31,62% (21,55%–40,68%)	18,89% (14,14%–23,80%)
-----	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

Legenda: IC, intervalo de confiança; LMC-FC, leucemia mieloide crônica em fase crônica; RCC, resposta citogenética completa; RMM, resposta molecular maior.

Fonte: Adaptado de Garcia-Gutierrez et al. (2024)⁽⁷⁹⁾.

De 343 pacientes incluídos nos estudos PACE e OPTIC, 304 foram considerados após os ajustes. A comparação ajustada pela MAIC mostrou equivalência das terapias testadas nos desfechos que demonstram resposta profunda ao tratamento, RMM em 6 e 12 meses, sem diferença estatística entre os grupos, bem como a RCC em 12 meses (Tabela 15). Todos os desfechos avaliados no estudo incluíram um intervalo de confiança que cruza a linha de nulidade, apresentando resultados negativos no intervalo inferior.

Tabela 16: Comparação de RCC e RMM em 6 e em 12 meses entre pacientes com LMC-FC sem mutação T315I seguido de ajuste da MAIC.

Intervenção	ASCEMBL + Fase I Asciminibe (N=229)	PACE + OPTIC Não ajustado (N=343)	PACE + OPTIC Ajustado-MAIC ESS=304,97	Diferença de taxa Ajustado-MAIC Ponatinibe vs Asciminibe
6 meses, % (IC 95%)				
RCC	41.95% (35.20%–48.71%)	37.02% (31.18%–42.87%)	46.90% (40.29%–53.52%)	4.95% (–4.50%–14.41%)
RMM	21.36% (15.95%–26.78%)	17.56% (12.95%–22.16%)	23.84% (18.20%–29.49%)	2.48% (–5.35%–10.31%)
12 meses, % (IC 95%)				
RCC	48.78% (41.94%–55.62%)	42.37% (36.38%–48.35%)	53.55% (46.94%–60.16%)	4.77% (–4.74%–14.29%)
RMM	30.00% (23.94%–36.06%)	21.76% (16.76%–26.75%)	28.51% (22.52%–34.49%)	–1.49% (–10.01%–7.02%)

Legenda: ESS, tamanho de amostra efetiva; IC, intervalo de confiança; LMC-FC, leucemia mieloide crônica em fase crônica; MAIC, comparação indireta ajustada por pareamento; RCC, resposta citogenética completa; RMM, resposta molecular maior.

Fonte: Adaptado de Garcia-Gutierrez et al. (2024)⁽⁷⁹⁾.

4.4.2.2.2. Asciminibe versus nilotinibe ou dasatinibe: RCC

O estudo de Ibrahim et al., (101) analisou de forma agrupada a eficácia de nilotinibe ou dasatinibe em pacientes com LMC previamente tratados com dois ou mais ITQs focando no desfecho de RCC. Na MAIC a população do estudo ASCEMBL foi ajustada para considerar a resistência ou intolerância a nilotinibe ou dasatinibe, bem como a proporção de pacientes que já haviam recebido dois ITQs anteriormente.

Na análise base, o asciminibe apresentou uma taxa de RCC significativamente superior em comparação a nilotinibe ou dasatinibe, tanto em 6 meses (54% vs 15%; RR 3,57, IC 95% 1,42 a 8,98) quanto em 12 meses (63% vs 31%; RR 2,03, IC 95% 1,12 a 3,67) (Tabela 16).

Tabela 17: MAIC de asciminibe versus nilotinibe/dasatinibe para taxa de RCC em 6 e 12 meses.

Estudos	RCC	
	6 meses	12 meses
ASCEMBL (após MAIC)	54%	63%
Ibrahim et al.	15%	31%
RR (IC 95%)	3,57 (1,42-8,98)	2,03 (1,12-3,67)

Legenda: RCC, resposta citogenética completa; MAIC, comparação indireta ajustada por correspondência; RR, razão de risco; IC, intervalo de confiança.

Adaptado de Atallah et al., 2023 (40).

4.4.2.2.1. Asciminibe versus dasatinibe: RCC e tempo até a descontinuação

O estudo de Tan et al. (100) avaliou a eficácia de dasatinibe em pacientes com LMC previamente tratados com pelo menos dois ITQs, com foco no desfecho de RMM. A MAIC foi ajustada com base na idade dos pacientes, proporção de homens, presença ou ausência de mutações, resistência ou intolerância a nilotinibe, e a proporção de pacientes que já haviam recebido dois ITQs.

Aos 6 meses, 27% dos pacientes tratados com asciminibe atingiram a RMM, em comparação com 21% dos que usaram dasatinibe (RR 1,29, IC 95% 0,57 a 2,93).

O tempo até a descontinuação do tratamento com dasatinibe foi relatado no estudo de Rossi et al. (99), e a MAIC foi ajustada considerando a resistência a nilotinibe e a proporção de pacientes que haviam recebido dois ITQs previamente. No estudo ASCEMBL, a mediana de duração do tratamento com asciminibe ainda não havia sido atingida, e após o ajuste pelos critérios do estudo de Rossi et al., não houve mudanças significativas nos resultados.

4.4.2.2.2. Asciminibe versus nilotinibe: tempo até a descontinuação

A análise de tempo até a descontinuação de asciminibe no estudo ASCEMBL foi ajustada com base no estudo de Giles et al. (98), que investigou a eficácia de nilotinibe. O ajuste considerou a presença de RCC no início do estudo, resistência ou intolerância a dasatinibe, e a proporção de pacientes que já haviam utilizado dois ITQs anteriormente. Após o ajuste, a curva de tempo até a descontinuação de asciminibe, que inicialmente não havia atingido a mediana, foi deslocada para cima, indicando um tempo mais longo até a descontinuação na população ajustada.

4.4.3. Dados de evidências complementares

As revisões sistemáticas incluídas, com suas características e principais resultados são detalhadas na Tabela 17. Apenas uma revisão foi encontrada e ela avaliou a eficácia e segurança de intervenções no tratamento de pacientes com LMC Ph+ previamente tratados com pelo menos dois ITQs.

Tabela 18: Resumo das revisões sistemáticas identificadas, incluindo principais resultados

Autor, ano	Características	Principais resultados
Atallah, E et al., 2023 (78)	<p>Delineamento: Revisão sistemática sem metanálise.</p> <p>População: pacientes com LMC Ph+ previamente tratados com pelo menos dois ITQs</p> <p>Intervenções avaliadas: asciminibe, bosutinibe, ponatinibe, dasatinibe, nilotinibe, imatinibe, omacetaxina, olveremabatina.</p> <p>Número de estudos incluídos: 38</p> <p>Desfechos: RMM, RCC, tempo para atingir RMM e RCC, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de eventos, eventos adversos de qualquer causa e relacionados ao tratamento, descontinuação de tratamento devido à eventos adversos e mortes relacionadas ao tratamento.</p>	<p>Comparação intervenções para tratamento de LMC Ph+:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A RMM em 6 meses para o asciminibe foi de 23,3 a 25,5%, para ponatinibe 19 a 66,7%, omacetatina 19,2% e bosutinibe 13,2%. • A RCC em 6 meses foi de 38,7 a 40,8% para o asciminibe, 21,4 a 64,8% para o ponatinibe, 18 a 24,2% para o bosutinibe e 16,1% para a omacetaxina.

Legenda: ITQ, inibidores da tirosina quinase; LMC Ph+, leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo; RCC, resposta citogenética completa; RMM, resposta molecular maior.

Fonte: elaboração própria.

Adicionalmente, dois estudos de extensão foram incluídos, ambos em formato de resumo (46, 77). O estudo de Mauro et al. (2023) (77) apresentou os resultados do ensaio clínico ASCEMBL após 3,7 anos. Os resultados mostraram que a taxa de RMM na semana 156 permaneceu significativamente mais alta com o asciminibe (33,8%) em comparação ao bosutinibe (10,5%) (Figura 17). A taxa de BCR::ABL1^{E1} ≤1% também foi superior com asciminibe (43,0%) em comparação com bosutinibe (11,1%). Mesmo com uma duração mediana de exposição mais longa ao asciminibe (156 semanas) em comparação com bosutinibe (30,5 semanas), o asciminibe manteve um perfil de segurança e tolerabilidade consistentemente melhor.

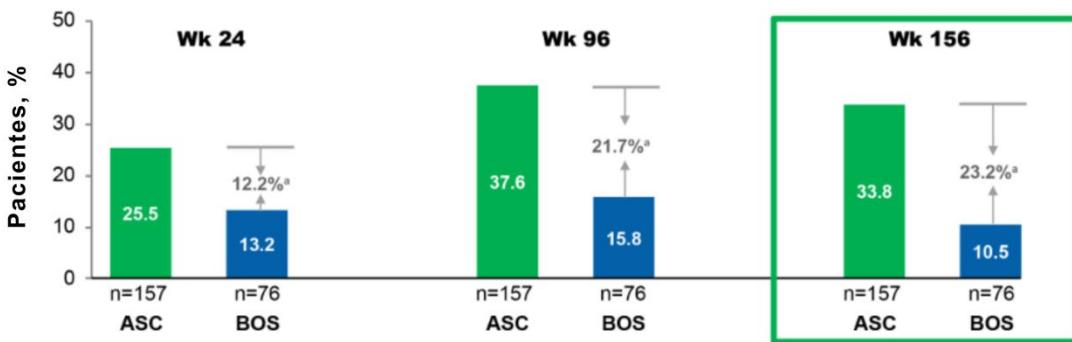


Figura 17: Taxa de RMM nas semanas 24, 96 e 156.

Legenda: ASC, asciminibe; BOS, bosutinibe; RCM, resposta citogenética maior; RMM, resposta molecular maior; Wk, semana (week).

Fonte: Adaptado de Mauro et a. 2023

Entre os 28 pacientes que descontinuaram o tratamento com bosutinibe devido à falta de eficácia e mudaram para asciminibe, quase todos apresentavam níveis de BCR::ABL1^{EL} >10% antes da mudança. Após 48 semanas de tratamento com asciminibe, 24% desses pacientes alcançaram BCR::ABL1^{EL} ≤10%, e 8% alcançaram BCR::ABL1^{EL} ≤1%. O perfil de segurança do asciminibe para esses pacientes foi consistente com o observado durante o período randomizado. Eventos adversos graves que levaram à descontinuação ocorrendo em 8% dos pacientes que mudaram para asciminibe.

Enquanto isso, o estudo de Hochhaus et al. (2023) (46) apresentou os dados de eficácia, segurança e tolerabilidade do asciminibe nos pacientes tratados por até 8 anos, que fizeram parte do estudo de fase I do asciminibe. Neste estudo foram incluídos 115 pacientes, inscritos entre abril de 2014 e março de 2023. Entre todas as doses iniciais, a duração mediana de exposição foi de 5,9 anos, com uma exposição máxima de 8,4 anos; 112 pacientes (97,4%) haviam recebido dois ou mais ITQs anteriores e 82 (71,3%) haviam recebido três ou mais ITQs anteriores. Até a data de corte, 70 pacientes (60,9%) que completaram o estudo com asciminibe continuaram recebendo o medicamento. Entre 45 pacientes que terminaram o tratamento anteriormente, 15 (13,0%) e 8 (7,0%) descontinuaram devido a EAs e progressão da doença, respectivamente. A eficácia do asciminibe no final do estudo foi mantida e consistente com relatórios anteriores, com a maioria dos pacientes (65,1%) alcançando RMM até a data de corte. A maior parte das respostas foi obtida até a semana 48, porém, as taxas cumulativas de RMM continuaram a aumentar até a semana 144. O tempo mediano para alcançar RMM foi de 58,3 semanas entre os pacientes que atingiram RMM, que não apresentavam RMM no início do estudo. Entre os 56 pacientes que alcançaram RMM, 50

mantiveram ou melhoraram a resposta até a data final do estudo. Nas semanas 24, 48 e 96, respectivamente, 18,9%, 17,9% e 23,6% dos pacientes alcançaram RM4, e 13,2%, 15,1% e 18,9% alcançaram MR4,5.

A segurança e tolerabilidade do asciminibe melhoraram com exposições mais longas. Os eventos adversos mais frequentes de todos os graus incluíram artralgia (40,9%), aumento da lipase (39,1%), fadiga (38,3%) e dor de cabeça (38,3%), e apenas 13,0% dos pacientes experienciaram EAs que levaram à descontinuação do tratamento. Mesmo com durações mais longas de tratamento, os EAs foram menos prováveis de ocorrer após o primeiro ano com asciminibe. A segurança e tolerabilidade do asciminibe permaneceram consistentes com análises anteriores; não houve novos problemas de segurança ou piora em comparação com os já conhecidos para asciminibe, e não houve novas mortes durante o tratamento.

4.4.3.1. Dados de mundo real – real world evidence (RWE)

Ao total, entre estudos publicados em forma de resumo e em forma de texto completo, 14 estudos de RWE foram encontrados (80-95). As principais características dos estudos estão dispostas na Tabela 18.

Os estudos foram conduzidos na Rússia (n = 3), Estados Unidos (n = 3), Espanha (n = 3), Austrália (n = 1), Canadá (n = 1), Itália (n = 1) e Israel (n = 1) e um conduzido na Austrália, Espanha, Estados Unidos, Hong Kong, Itália, Paquistão, Países Baixos e Reino Unido.

Tabela 19: Características dos estudos de evidências de mundo real.

Autor e Ano	Tipo de Texto	Local de Condução	Objetivo
Atallah, E.L., et al., 2023	Resumo	Estados Unidos	Avaliação em mundo real de padrões de tratamento e resultados clínicos de pacientes com LMC tratados com asciminibe.
Atallah, E.L., et al., 2023	Resumo	Estados Unidos	Asciminibe após dois ou mais inibidores prévios de tirosina quinase na LMC: avaliação do mundo real dos padrões de tratamento e resultados clínicos na prática clínica dos EUA
Breccia, M., et al., 2022	Resumo	Itália	Perfil de eficácia do asciminibe em pacientes com LMC fortemente pré-tratados no programa de acesso controlado.
Chee, L.C.Y., et al., 2022	Resumo	Austrália	Resultados clínicos de pacientes com LMC em asciminibe através do programa de acesso controlado na Austrália.
Khadadah, F.M., et al., 2023	Completo	Canadá	Experiência em mundo real com asciminibe em pacientes com LMC fortemente pré-tratados que falharam em múltiplas linhas de ITQ.
Kockerols C.C.B., et al., 2023	Completo	Holanda	Padrões de tratamento e resultados clínicos do asciminibe em uma população de pacientes com

			leucemia mieloide crônica multirresistente do mundo real.
Kuzmina, E., et al., 2023	Resumo	Rússia	Resultados atualizados do programa de acesso controlado ao asciminibe em pacientes com LMC na Rússia.
Luna A., et al., 2022	Completo	Espanha	Analise da vida real sobre a segurança e eficácia do asciminibe para pacientes pré-tratados com ponatinibe com LMC.
Mukherjee, S., et al., 2022	Resumo	Estados Unidos	Uso em mundo real do asciminibe em pacientes com LMC em fase crônica nos EUA, utilizando um grande banco de dados de sinistros.
Pérez-Lamas, L., et al., 2021	Resumo	Espanha	Segurança e perfil de eficácia do asciminibe na prática clínica em pacientes com LMC pré-tratados.
Pérez-Lamas, L., et al., 2023	Completo	Espanha	Analise da toxicidade do asciminibe na prática clínica, incluindo efeitos colaterais e toxicidade cruzada com inibidores de tirosina quinase.
Shacham-Abulafia, A., et al., 2025	Completo	Israel	Respostas ao tratamento, toxicidades, sobrevida livre de eventos e sobrevida global.
Shukhov, O., et al., 2022	Resumo	Rússia	Programa de acesso controlado ao asciminibe na Rússia.
Turkina, A., et al., 2022	Resumo	Rússia	Resultados atualizados de dois anos do programa de acesso controlado ao asciminibe na Rússia.

* Austrália, Espanha, Estados Unidos, Hong Kong, Itália, Paquistão, Países Baixos e Reino Unido.

Legenda: EUA, Estados Unidos da América; LMC, leucemia mielóide crônica; ITQ, inibidores da tirosina quinase.

Fonte: Elaboração própria.

Outros dois estudos de mundo real foram incluídos posteriormente pela relevância dos trabalhos para a revisão sistemática.

A primeira publicação de Pagnano et al., 2024 tratou do uso compassivo de asciminibe no Brasil. O trabalho foi apresentado no Congresso Brasileiro de Hematologia, hemoterapia e terapia celular (HEMO 2024) em formato de poster. O estudo incluiu 32 pacientes que obtiveram acesso ao asciminibe através do programa de uso compassivo entre os anos de 2018 e 2024. A idade mediana do diagnóstico de LMC nos pacientes do estudo foi de 43 anos e a mediana de idade ao iniciar o tratamento com asciminibe foi de 50,5 anos. Em relação às terapias prévias, os pacientes receberam uma mediana de 3 (2 a 6) linhas de tratamento previamente a exposição com o asciminibe, onde 46,8% e 18,7% receberam três e 4 ou mais linhas prévias, respectivamente. Dentre os pacientes tratados com asciminibe, 21,9% apresentaram RMM ou respostas mais profundas, 12,5% apresentaram resposta citogenética principal, 53% apresentaram resposta hematológica, 9,4% não apresentaram resposta e um paciente não foi avaliado. O perfil de eventos adversos foi de acordo com os estudos previamente descritos, sendo que nenhum dos pacientes apresentou EOA (103).

Outro estudo realizou uma análise comparativa entre asciminibe e ponatinibe a partir de um *propensity score matching* de incluindo pacientes de diversos países (Canadá, Holanda,

República Checa, França, Argentina, Itália, Japão, Coreia do Sul e Espanha). O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de falha. Cerca de 607 pacientes foram incluídos na análise pré-ajuste populacional de acordo com os critérios pré-estabelecidos. Como resultado, na população geral, asciminibe demonstrou ter uma maior taxa de sobrevida livre de falha em um ano de análise. Essa diferença se confirmou na população ajustada, com uma taxa de 45,4% (IC 95%: 36,0% - 54,4%) para o braço asciminibe e 29,85% (IC 95%: 22,3% - 37,7%) para ponatinibe, com uma HR de 1,5 (IC 95%: 1,1 – 2,0; $p = 0,009$). Em outras palavras, ponatinibe possui um risco cerca de 50% maior de falha quando comparado ao asciminibe em um ano de análise. Na análise de subgrupo, os pacientes do grupo asciminibe demonstraram um resultado significante comparado ao ponatinibe nas populações: pacientes resistentes à terapia anterior (HR: 1,8; IC 95%: 1,2 – 2,7; $p = 0,002$); histórico de doenças cardiovasculares (HR: 2,4; IC 95%: 1,2 – 5,0; $p = 0,011$) e pacientes diagnosticados na fase crônica (HR: 1,5; IC 95%: 1,09 – 2,0; $p = 0,012$). Para os pacientes que apresentaram resistência a terapia prévia e não possuíam a mutação T315I e pacientes que apresentavam taxas de BCR::ABL1 < 10%, asciminibe demonstrou benefícios em relação ao ponatinibe, com HR de 1,9 (IC 95% 1,2 – 2,9; $p = 0,002$) e 2,35 (IC 95%: 1,3 – 4,0; $p = 0,002$), respectivamente. Não foram encontradas diferenças significativas em outros desfechos entre os tratamentos (104).

4.4.3.2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, realizada de acordo com a ferramenta RoB 2.0, é apresentada na Figura 18. O risco de viés dos desfechos 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 e qualidade de vida. Além disso, foram considerados os seguintes desfechos de segurança: eventos adversos de qualquer grau e eventos adversos graves (grau 3 ou superior). O risco de viés foi avaliado como baixo para a maior parte dos desfechos, com exceção do desfecho de qualidade de vida e de eventos adversos de qualquer grau, que foram avaliados como “algumas preocupações” devido ao possível impacto do conhecimento da intervenção (ausência de cegamento no estudo) na avaliação dos desfechos. Apesar da ausência de cegamento, os desfechos de respostas foram considerados com baixo risco de viés, uma vez que é feita de acordo com análise laboratorial, onde não há influência do conhecimento da intervenção pelo paciente.

	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
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 de qualquer grau	+	+	+	-	+	-
Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+

D1: Viés no processo de randomização;
 D2: Desvios da intervenção pretendida;
 D3: Viés devido a dados faltantes;
 D4: Viés na aferição dos desfechos;
 D5: Viés no relato dos desfechos.

Julgamento
 - Algumas preocupações
 + Baixo

Figura 18: Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos.

Fonte: elaboração própria.

Dada a falta de instrumentos adequados para avaliação da qualidade metodológica dos estudos de comparação indireta, MAIC, utilizou-se a ferramenta AMSTAR-2 para avaliar a qualidade metodológica da revisão sistemática da literatura conduzida para recuperação dos estudos. Além disso, foi feita avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários incluídos na MAIC. Utilizou-se RoB 2.0 para avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, no caso, o estudo ASCEMBL (já avaliado anteriormente), e a ferramenta ROBINS-I para os estudos não randomizados: PACE (ensaio clínico de fase 2), Giles *et al.*, 2010 (ensaio clínico de fase 2), Tan *et al.*, 2019 (estudo observacional retrospectivo), Rossi *et al.*, 2013 (estudo observacional prospectivo) e Ibrahim *et al.*, 2010 (estudo observacional prospectivo).

A Figura 19 e Tabela 19 apresentam os resultados da avaliação. Conforme apresentado no Apêndice 1, foi realizada uma nova revisão sistemática da literatura para buscar os estudos disponíveis na literatura sobre o uso de ITQs de segunda geração na população de interesse desta submissão. É importante destacar que todos os estudos disponíveis são de evidência limitada a ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais pequenos, o que atesta a ausência de evidências robustas que endossem a utilização destas tecnologias nesta etapa do tratamento. Ainda, ressalta-se que não houve estudos adicionais encontrados que pudessem substituir os utilizados na MAIC de Atallah *et al.*

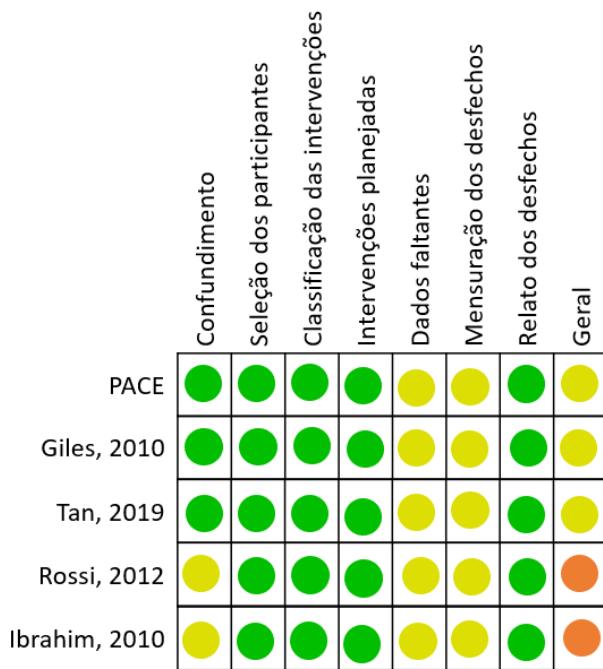


Figura 19: Avaliação da qualidade dos estudos não randomizados utilizados na comparação indireta pela ferramenta ROBINS-I

Tabela 20: Avaliação da qualidade metodológica com a ferramenta AMSTAR-2

Parâmetros	Atallah et al., 2022	Garcia-Gutierrez et al.,
As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim () Não	() Sim (X) 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	() Sim () Sim Parcial (X) Não
Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	(X) Sim () Não	(X) Sim () Não
Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	() Sim () Sim Parcial (X) Não	() Sim () Sim Parcial (X) Não
Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	() Sim (X) Não	() Sim (X) Não
Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	() Sim (X) Não	() Sim (X) Não
Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	(X) Sim () Parcial () Não	() Sim () Parcial (X) Não
Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	() Sim (X) Parcial () Não	() Sim (X) Parcial () Não
Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	() Sim () Parcial (X) Não () Incluiu apenas estudos observacionais	() Sim () Parcial (X) Não () Incluiu apenas estudos observacionais

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

Fonte: Shea et al, 2017 (51)

Quanto a avaliação das revisões pela ferramenta AMSTAR-2 (74), ambas as revisões apresentaram domínios críticos em pelo menos quatro dos sete itens críticos: registro do protocolo prévio ao início da revisão (40, 79); busca da literatura adequada (40, 79); avaliação de risco de viés dos estudos individuais incluídos na revisão (40, 79). A revisão de Garcia-Gutierrez et al., ainda foi considerada crítica no item justificativa por exclusão de estudos individuais. Ambas revisões seguiram os métodos reportados por Signorovitch et al., (2010) (105) e as diretrizes do NICE (97).

Após as análises de risco de viés dos estudos primários pela ferramenta ROBINS-I, observou-se que os estudos apresentavam viés nos domínios de dados faltantes e mensuração dos desfechos. Os ensaios clínicos PACE (30,60) e Giles et al, 2010 (59) são ensaios clínicos sem comparador e a perda de acompanhamento dos pacientes pode ter sido um fator causador de viés de atrito em ambos os estudos. Além disso, os avaliadores do estudo sabiam da intervenção recebida pelos participantes, o que pode ter influenciado o domínio de mensuração do desfecho. Para os estudos observacionais sem comparador, publicados por Rossi et al., 2012 (58), Tan et al., 2019 (57) e Ibrahim et al., 2010 (6) também foram observados risco de viés moderado nos domínios de dados faltantes e mensuração de

desfecho dada a perda de dados dos participantes em função da perda de acompanhamento e os avaliadores dos estudos estarem cientes da intervenção recebidas pelos participantes. Além disso, Rossi et al., 2012 (58) e Ibrahim et al., 2010 (6) não consideraram potenciais fontes de confusão, e por isso esses estudos apresentaram risco de viés sério.

4.4.3.3. Avaliação da certeza da evidência dos estudos incluídos

De acordo com a Diretriz de Parecer Técnico Científico, a avaliação da certeza da evidência deve ser realizada pela ferramenta GRADE (61). Embora o instrumento seja muito útil para avaliar estudos primários como ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais para fazer sumarização dos estudos, observa-se limitações importantes para avaliação dos estudos secundários, ou seja, que utilizam como fonte de dados outros estudos, como revisões sistemáticas ou estudos de comparação indireta. Dessa forma, observa-se limitação da ferramenta para avaliação de outros delineamentos que não sejam estudos primários. Nesta síntese, foram incluídas as seguintes publicações: ensaio clínico randomizado, estudos observacionais e um estudo de comparação indireta, MAIC. Desse modo, em função da falta de um instrumento mais adequado para avaliar a certeza dos resultados da comparação indireta, análise da qualidade desta evidência proveio dos estudos individuais incluídos na publicação considerando suas contribuições para a MAIC.

A Tabela 20 traz a avaliação da certeza do conjunto das evidências, apresentadas segundo o delineamento metodológico: ensaio clínico e estudos observacionais. Os resultados dos desfechos: taxa de RMM, RCC, resposta molecular profunda, tempo até falha de tratamento, SLP, SG, qualidade de vida, eventos adversos gerais e graves para a comparação asciminibe *versus* bosutinibe, mensurada pelo ensaio clínico randomizado (ASCEMBL), foram classificados com alta qualidade de evidência. Embora um desfecho tenha sido avaliado pela ferramenta RoB 2.0 com viés incerto, pontua-se que tal avaliação não influenciou negativamente a certeza da evidência dos desfechos supracitados. Já para os estudos observacionais, em que foram avaliados os desfechos RMM e RCC, a confiança na evidência foi baixa.

Como supracitado, em função das limitações da ferramenta GRADE para avaliação da certeza de evidências indiretas, foi realizada análise dos estudos que contribuíram para a

MAIC segundo os pares de comparação (Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24). Para a comparação asciminibe *versus* ponatinibe, os desfechos RMM, RCC e tempo até descontinuação foram classificados com qualidade muito baixa. Em todos eles, o domínio evidência indireta que foi classificado como grave, visto que o resultado da comparação foi obtido por meio de um método indireto. Os desfechos RMM e tempo até descontinuação também foram avaliados na comparação asciminibe *versus* dasatinibe e igualmente a classificação da qualidade foi muito baixa em função da evidência indireta. Isso também foi observado para comparação asciminibe *versus* nilotinibe para o desfecho RCC, que também foi classificado com muito baixa qualidade. Já a comparação entre nilotinibe/dasatinibe *versus* asciminibe demonstrou muito baixa qualidade em função do rebaixamento dos domínios evidência indireta e risco de viés, que foi avaliado ela ferramenta ROBINS-I como grave.

Cabe ressaltar que o estudo ASCEMBL é um ensaio clínico randomizado e controlado realizado com pacientes com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs, enquanto a maioria dos outros estudos são observacionais ou ensaios não randomizados. A qualidade dos estudos individuais disponíveis também deve ser considerada, visto que os estudos não randomizados estão mais propensos a vieses de confusão, por exemplo, como foi observado em algumas avaliações dos estudos avaliados pela ferramenta ROBINS-I.

Tabela 21: Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE – Ensaio Clínico Randomizado e Estudos Observacionais

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa da Resposta Molecular Maior									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	24 semanas: Asciminibe: 25,5% Bosutinibe: 13,2% Diferença entre os grupos: 12,2% (IC 95%: 2,19 a 22,30); p-valor=0,029 96 semanas: Asciminibe: 37,6% Bosutinibe: 15,8% Diferença entre os grupos: 21,74% (IC 95%: 10,53 a 32,95); p-valor=0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Taxa de Resposta Citogenética Completa									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	24 semanas: Asciminibe: 25,0% Bosutinibe: 12,0% Diferença entre os grupos: 17,3% (IC 95%: 3,62 a 30,99) 96 semanas: Asciminibe: 39,8% Bosutinibe: 16,1% Diferença entre os grupos: 23,9% (IC 95%: 10,3 a 37,4)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Taxa de Resposta Molecular Profunda (RM₄, BCR::ABL1IS ≤ 0,01%; e RM_{4,5}, BCR::ABL1IS ≤ 0,0032%)									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	96 semanas: Asciminibe: 17,2% e 10,8%, respectivamente Bosutinibe: 10,5% e 5,3%, respectivamente	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Tempo até a falha de tratamento									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Mediana: Asciminibe: 24 meses Bosutinibe: 6 meses	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
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									

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	Taxa em 2 anos: Asciminibe: 97,3% (IC 95% 92,9 a 99,0) Bosutinibe: 98,6% (IC 95% 90,2 a 99,8)	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Qualidade de vida									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	48 semanas Com asciminibe os sintomas permaneceram na mesma gravidade ou decresceram em relação ao <i>baseline</i> ; Com bosutinibe os sintomas aumentaram de gravidade em relação ao <i>baseline</i>	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
Eventos adverso graves									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	24 semanas: Asciminibe: 50,6% Bosutinibe: 60,5% 96 semanas: Asciminibe: 56,4% Bosutinibe: 68,4%	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Eventos adversos gerais									
1	ensaio clínico randomizado	Não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	24 semanas: Asciminibe: 89,7% Bosutinibe: 96,1% 96 semanas: Asciminibe: 91,0% Bosutinibe: 97,4%	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Descontinuação do tratamento									
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

Tabela 22. 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									
2	ensaio clínico randomizado (asciminibe) e não randomizado (ponatinibe)	Não grave	grave	grave	não grave	nenhum	Garcia-Gutierrez et al., 6 meses: Diferença: 2,48% (IC 95%: -5,35% a 10,31%) 12 meses: Diferença: -1,49% (IC 95%: -10,01% a 7,02%) Atallah et al., 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									
2	ensaio clínico randomizado (asciminibe) e não randomizado (ponatinibe)	Não grave	grave	grave	não grave	nenhum	Garcia-Gutierrez et al., 6 meses: Diferença: 4,95% (IC 95%: -4,50% a 14,41%) 12 meses: Diferença: 4,77% (IC 95%: -4,74% a 14,29%) Atallah et al., 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 23. Avaliação da certeza da evidência com ferramenta GRADE - Asciminibe versus dasatinibe

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa da Resposta Molecular Maior									
1	Ensaio clínico randomizado e estudo observacional	Não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	6 meses: RR: 1,52 (IC 95%: 0,66 a 3,53)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Tempo até descontinuação									
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 24. 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 25. 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

a. Diminuição de um nível devido ao pequeno número de eventos. b. Diminuição de um nível devido ao possível impacto do conhecimento da intervenção na avaliação do desfecho.

Legenda: ECR, ensaio clínico randomizado

Fonte: Elaboração própria

5. Estrutura necessária para implementação

Não há barreiras importantes para a implantação da tecnologia no SUS, visto que não implica na necessidade de criação de estruturas físicas ou treinamentos especializados para a sua aplicação, devido a simples administração do medicamento, por via oral.

Assim, entendemos que não há necessidade de adequação de estrutura para implementação da asciminibe como alternativa no tratamento da LMC Ph+, não havendo obstáculos para a sua incorporação.

6. Discussão

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada com o objetivo de analisar as evidências científicas que avaliaram a eficácia, efetividade e segurança do asciminibe no tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs. Com base nas evidências encontradas, o asciminibe demonstrou eficácia superior ao bosutinibe em um estudo clínico randomizado de fase 3, com taxas de RMM de 25,5% e 13,2%, respectivamente, na semana 24 (diferença de risco: 12,2 p.p [IC 95% 2,19 a 22,30]; $P = 0,029$). Essa superioridade foi mantida nas análises subsequentes nas semanas 48 e 96, com asciminibe apresentando uma taxa de RMM de 37,6%, comparado a 15,8% com bosutinibe (diferença: 21,7 p.p [IC 95% 10,5 a 33,0]; $P = 0,001$). Além disso, o asciminibe apresentou um perfil de segurança favorável, com menor incidência de eventos adversos graves (5, 45).

O estudo ASCEMBL é o único estudo de fase III atualmente disponível para a avaliação da eficácia de ITQs no tratamento de pacientes tratados com dois ou mais ITQs. O estudo foi randomizado, aberto, multicêntrico (incluindo centros no Brasil) e comparado com o bosutinibe, único ITQ de segunda geração com evidências para o tratamento de pacientes com LMC a partir da terceira linha de tratamento.

As taxas estimadas de SLP e SG em dois anos foram semelhantes entre os grupos, havendo troca de pacientes entre os braços comparadores (5, 45). No entanto, dado o caráter indolente da LMC, os tratamentos disponíveis têm como objetivo principal retardar a progressão da doença, garantindo respostas adequadas que já foram identificadas como preditoras de uma sobrevida prolongada a longo prazo (5, 20, 45).

Com relação à qualidade de vida, pacientes tratados com asciminibe relataram uma redução gradual na gravidade dos sintomas da LMC ao longo do tratamento, enquanto as pontuações de gravidade dos sintomas no grupo bosutinibe permaneceram próximas aos níveis iniciais (76). A percepção de melhora dos sintomas também foi significativamente maior no grupo asciminibe em comparação ao bosutinibe. Os pacientes tratados com asciminibe experimentaram uma redução no impacto das atividades diárias, enquanto a qualidade de vida geral permaneceu semelhante à linha de base em ambos os grupos. Embora não tenha sido observada diferença significativa

no impacto sobre o trabalho entre os grupos, o asciminibe mostrou uma tendência de menor comprometimento das atividades profissionais em relação ao bosutinibe (76).

Com relação à avaliação da qualidade metodológica das evidências e a certeza da evidência, ou seja, a confiabilidade de que os resultados encontrados são reais, a maior parte dos desfechos foram avaliados com baixo risco de viés – através da ferramenta ROB-2 – e alta certeza da evidência – pela ferramenta GRADE.

Asciminibe demonstrou que, além de sua eficácia superior ao bosutinibe em respostas moleculares, possui um perfil de segurança favorável em relação aos eventos oclusivos arteriais. No estudo ASCEMBL, oito (5,1%) pacientes desenvolveram EOA com o uso de asciminibe (5, 45). A análise continuada desses eventos adversos de interesse resultou numa redução conforme o tempo, onde na primeira análise de 48 semanas do estudo, a taxa ajustada para 100 pacientes-ano foi de 3,3 sendo reduzida para 3,0 em 96 semanas de estudo (5, 45). Salienta-se que no estudo ASCEMBL, os pacientes eram altamente previamente tratados com inibidores que poderiam incluir o ponatinibe, medicamento onde há uma alta incidência de EOA (5, 45). O estudo ASC4FIRST, que fez a avaliação de asciminibe para pacientes em primeira linha (ou seja, sem a influência de tratamentos anteriores) reforçou a segurança cardiovascular de asciminibe, no qual apenas dois pacientes (2/200) apresentaram EOA, onde um paciente apresentou score de Framingham de alto risco e outro paciente apresentou histórico familiar de acidente vascular cerebral (AVC) (106).

Dessa forma, pacientes com LMC-FC necessitam alternativas terapêuticas que permitam que os pacientes sejam tratados por mais tempo com uma eficácia comprovada. No estudo ASCEMBL, além de asciminibe demonstrar uma maior eficácia que o bosutinibe, apresentou também maior segurança, no qual menos pacientes apresentaram eventos adversos de todos os graus (91,0% vs 97,4%) e de grau 3 ou mais (56,4% vs 68,4%). Quando consideramos a descontinuação por eventos adversos, menos pacientes do grupo asciminibe descontinuaram o tratamento quando comparado com o bosutinibe (7,7% vs 26,3%). Na análise final do estudo ASCEMBL, uma menor proporção de pacientes tratados com asciminibe descontinuaram o tratamento quando comparado ao bosutinibe (8,3% vs 27,6%).

Dessa forma, asciminibe se apresenta como uma alternativa eficaz e segura para pacientes com LMC-FC que já receberam dois ITQs ou mais em seu tratamento prévio,

sustentando altas taxas de resposta enquanto mantém um perfil de segurança favorável.

No Brasil, o bosutinibe foi registrado em 2022 e obteve uma recomendação final negativa da Conitec em 2025. O bosutinibe foi o terceiro ITQ de segunda geração a ser aprovado internacionalmente e, embora sua aprovação tenha sido baseada em um estudo de segunda linha, dois estudos prospectivos estudaram sua eficácia em pacientes resistentes ao imatinibe e nilotinibe/dasatinibe (107, 108). Atualmente, a prática clínica inclui a troca entre nilotinibe e dasatinibe como uma alternativa terapêutica nos centros de referência seguindo o PCDT de LMC. O ponatinibe, um ITQ de terceira geração, também foi considerado como comparador potencial para o estudo ASCEMBL; contudo, o estudo OPTIC ainda estava em andamento, e a dose adequada não havia sido definida devido aos riscos cardiovasculares associados (30, 31).

Assim, o bosutinibe foi considerado o comparador mais adequado para o ASCEMBL, sendo o único com eficácia demonstrada em pacientes previamente expostos ao imatinibe e nilotinibe/dasatinibe. Devido ao ASCEMBL ser o único estudo comparativo para esta população, enquanto outros ITQs foram avaliados apenas em estudos de braço único ou observacionais, não é possível o desenvolvimento de meta-análise em rede, pela necessidade de um comparador em comum. Portanto, análises não ancoradas (indiretas), como a MAIC, são uma alternativa para a comparação de tratamentos (96, 97). Através da impossibilidade de realização de análises ancoradas, Atallah et al., (2023) (40) conduziram MAIC comparando asciminibe com os ITQs de segunda geração e ponatinibe; e, mais tarde, Garcia-Gutierrez et al., (2024) (79) compararam asciminibe e ponatinibe através da mesma metodologia de comparação indireta.

As análises indiretas mostraram que, em comparação ao nilotinibe e ao dasatinibe, o asciminibe mostrou-se superior em atingir RCC em 12 meses (RR 2,03; IC 95% 1,12 a 3,67). Além disso, asciminibe também foi significativamente superior ao ponatinibe em relação ao desfecho de RMM, com um RR 1,55 vezes maior em seis meses (IC 95% 1,02 a 2,36) e 1,48 vezes maior em 12 meses (IC 95% 1,03 a 2,14)(40). Ainda, em uma segunda MAIC, não houve diferenças entre o asciminibe e ponatinibe na maior parte dos desfechos avaliados (79). Vale ressaltar que a MAIC conduzida por Garcia-Gutierrez et al., (2024) (79) incluiu o estudo fase I que tinha como objetivo avaliar a dose

ótima de asciminibe, onde diversas dosagens (inferiores e superiores a dosagem de bula) foram avaliadas, o que pode ter impactado nos resultados de respostas moleculares do estudo, influenciando o resultado da MAIC. Apesar das MAICs incluídas seguirem critérios para a sua elaboração, salienta-se que elas estão sujeitas a inconsistências e vieses, com resultados diferentes a depender dos dados ajustados (96, 97).

O estudo ASCEMBL teve como desfecho primário a taxa de RMM em 24 semanas. Esse desfecho é definido como níveis de $BCR::ABL1^{EI} \leq 0,1\%$, ou seja, é considerado uma resposta profunda para os pacientes com LMC. Enquanto isso, os estudos PACE e OPTIC, o desfecho primário considerado para as análises foi a resposta citogenética maior (considerando pacientes que atingem a RCC ou a RCP), ou seja, avaliou-se a resposta em níveis de transcritos de $BCR::ABL1^{EI}$ entre $>1\%$ e $0,1\%$ em pacientes com LMC em fase crônica, respostas menos profundas que a RMM. Ainda, o ponatinibe revela desafios significativos na manutenção da eficácia com doses reduzidas e a necessidade de monitorização rigorosa (30). Em contraste, asciminibe, sendo um ITQ de terceira geração, mostrou ser tolerável nas doses testadas, representando uma abordagem potencialmente mais estável e menos complexa para o tratamento da LMC-FC.

Dessa forma, o estudo ASCEMBL demonstra uma maior robustez na análise das respostas de pacientes com LMC-FC, considerando como principal fonte de evidência um estudo clínico fase III, randomizado e controlado por um tratamento ativo, que possui um baixo risco de viés em seus principais desfechos e uma alta certeza de evidência a partir da avaliação utilizando a ferramenta GRADE.

Em resumo, as evidências apresentadas neste relatório demonstram que o asciminibe é o único inibidor de tirosina quinase cuja eficácia e segurança foram avaliadas em um ensaio clínico randomizado e controlado com outro inibidor, em pacientes com LMC, em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs. Além de ter se mostrado mais eficaz do que o bosutinibe no estudo ASCEMBL, a comparação indireta ajustada também indicou sua superioridade em relação aos demais inibidores de segunda geração. O asciminibe apresentou ainda um perfil de segurança mais favorável em comparação com outros inibidores de segunda e terceira geração, com menor incidência de eventos adversos graves, menor taxa de descontinuação e baixo risco cardiovascular (40, 45).

7. Considerações finais

Atualmente, pacientes com LMC-FC Ph+ previamente tratados com ITQs apresentam opções de tratamento com limitada eficácia e/ou segurança no SUS. Isso limita a prática clínica à alternância entre nilotinibe e dasatinibe, intervenções que têm mostrado baixa efetividade para esta população, além de gerar mais custos para o sistema de saúde, onde a APAC de terceira linha deve ser utilizada pois, de acordo com a nota técnica do Ministério da Saúde, essa alternância não pode ser realizada nos medicamentos de compra centralizada; além de tratamento com ponatinibe recém-incorporado ao SUS, mas ainda não disponível, ITQ com altas taxas de EOAs.

Neste cenário, asciminibe se destaca como um ITQ de terceira geração com mecanismo de ação inovador e é o único a ter sido avaliado em um ensaio clínico randomizado e controlado para essa indicação específica. As evidências científicas apresentadas neste dossiê mostram que asciminibe tem superioridade na obtenção de RMM e/ou RCC quando comparado aos demais ITQs de segunda geração e é comparável ou superior ao ponatinibe. Além disso, asciminibe apresenta um perfil de segurança mais favorável, com menor incidência de eventos adversos graves e taxas reduzidas de descontinuação.

Portanto, solicita-se a incorporação de asciminibe no SUS para o tratamento de pacientes adultos com LMC-FC Ph+ que foram previamente tratados com dois ou mais ITQs.

8. Avaliação Econômica

8.1. Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação custo-efetividade em anos de vida ganho (AVs), e custo-utilidade, avaliando o custo por ano de vida ajustado a qualidade (AVAQ) ganho, do asciminibe em comparação com ITQs de segunda geração (nilotinibe ou dasatinibe), e terceira geração (ponatinibe), agentes atualmente disponíveis no sistema público. O modelo de caso-base é desenvolvido a partir da perspectiva da saúde pública no Brasil, especificamente a do SUS. O modelo foi adaptado do modelo submetido e aprovado pelo Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência da Inglaterra (NICE) para a mesma indicação (109).

8.2. Tipo de análise e justificativa

A opção por uma análise de custo-efetividade (custo-utilidade) ocorre após uma análise detalhada das evidências científicas apresentadas no Parecer Técnico-Científico (PTC) que acompanha esta submissão.

Após uma análise abrangente da literatura e das evidências apresentadas no dossiê, o asciminibe demonstrou eficácia superior no tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores de tirosina quinase (ITQs). Estudos como o ASCEMBL evidenciaram que o uso de asciminibe, comparado ao bosutinibe, resultou em taxas significativamente maiores de resposta molecular maior (RMM) em 24 e 96 semanas, com perfil de segurança mais favorável.(45)

Comparações ajustadas também demonstraram superioridade do asciminibe em relação aos ITQs de segunda geração e ao ponatinibe para desfechos de eficácia (110). Além da análise de eficácia, o modelo de custo-efetividade se justifica quando comparado ao ponatinibe, pois, existe uma diferença relevante entre o perfil de segurança dos produtos. Os EOA, principais eventos adversos relacionados com o uso de ponatinibe, ocorreram nos estudos PACE e OPTIC de acordo com o tempo de tratamento dos pacientes. Após uma análise *post-hoc* do estudo PACE cerca de 20% dos

pacientes apresentaram EOA graves (43). Mesmo com o ajuste de dose no estudo OPTIC, ponatinibe mostrou aumento no risco de eventos arteriais oclusivos. No estudo, pacientes que começaram com doses de 45, 30 e 15 mg apresentaram 9,6%, 5,3% e 3,2% desses eventos, respectivamente (30, 31).

Esses resultados reforçam a relevância do asciminibe como uma alternativa terapêutica diferenciada e fundamentam sua inclusão em avaliações de custo-utilidade para incorporação no SUS. Essas conclusões se fundamentam em estudos de qualidade metodológica adequada, que forneceram evidências classificadas como altas a moderadas, ao avaliar pacientes adultos com LMC Ph+ previamente tratados com ITQs. Esses resultados oferecem uma perspectiva abrangente e embasada para afirmar que o asciminibe é mais efetivo que os ITQs de segunda geração (dasatinibe e nilotinibe), e mais seguro que ponatinibe, sendo, portanto, pertinente o uso de uma análise de custo-utilidade.

Dessa forma, a presente submissão à Conitec segue as diretrizes preconizadas no manual para elaboração de avaliações econômica em saúde publicado pelo Ministério da Saúde.(111)

8.3. Métodos

8.3.1. Perspectiva

A perspectiva da análise foi a do Sistema Único de Saúde brasileiro.

8.3.2. População-alvo

A população-alvo inclui pacientes adultos com LMC Philadelphia-positivo (Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs.

8.3.3. Intervenção

Cloridrato de asciminibe (nome comercial: ScemblixTM).

8.3.4. Comparadores

O tratamento para pacientes com LMC em fase crônica em terceira linha é prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados no SUS como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Até recentemente, o PCDT da LMC em adultos não recomendava nenhum ITQ em específico para o uso em pacientes em terceira linha de tratamento, sendo a decisão do tratamento medicamentoso de responsabilidade dos hospitais habilitados no SUS, CACON e UNACON (17). A Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) atualmente está disponível sob o código “03.04.03.012-0 Quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica – 3^a Linha” no valor de R\$ 2.535,50 (112).

No entanto, no final de 2024, o ponatinibe foi incorporado como ITQ de terceira geração para tratamento de LMC em terceira linha. Como ainda não disponível, a prática clínica ainda adota a troca entre os ITQs de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe) como uma terceira linha de tratamento por falta de alternativas terapêuticas para estes pacientes. Por este motivo, no caso base desta análise nilotinibe, ponatinibe e dasatinibe foram selecionados como comparadores (Tabela 25).

Tabela 26: Indicações dos tratamentos e dosagem para LMC preconizado pela PCDT.

Linha de tratamento	Medicamento	Dose	Comentário
1^a	Imatinibe	400 mg/dia	Dose mínima = 300mg/dia. Sem benefício dose > 400mg/dia.
1^a	Interferona	5 milhões UI/m ² /dia	Alternativa ao imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/dia
2^a	Dasatinibe	100mg/dia	Alternativa ao nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia
2^a	Nilotinibe	800mg/dia	Alternativa ao dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia
3^a	Padronizado pelo hospital	NA	Conduta e fornecimento da responsabilidade do hospital. Considerar TH-alogênico

Ponatinibe, ITQ de terceira geração, foi incorporado em Dezembro de 2024(113), após publicação da atual versão do PCDT no momento desta submissão. Fonte: PCDT, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.(114)

8.3.5. Horizonte temporal

Foi adotado tempo horizonte *lifetime*, definido como 30 anos, posto que a idade média dos pacientes no recrutamento do estudo ASCEMBL foi de 52 anos.(45)

8.3.6. Duração dos ciclos

O intervalo de ciclo selecionado para o modelo foi de 30,4 dias (ciclos mensais = 365,24 dias/12 meses). Foi assim escolhido para capturar melhor as variações nos regimes de dosagem entre os tratamentos. Um intervalo de ciclo de 28 dias também foi usado no modelo de asciminibe em sua submissão ao NICE.(109) Uma correção de meio ciclo foi aplicada ao cálculo dos custos e efeitos na saúde acumulados ao longo de cada ciclo. Isso considera a transição dos pacientes de um estado de saúde para outro acontecendo de forma contínua, em média, pela metade de um ciclo (ou seja, não no início ou no final de um ciclo).

8.3.7. Taxa de descontos

Os custos e resultados são descontados a uma taxa de 5%, em conformidade com as diretrizes metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde.(115)

8.3.8. Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionado em Microsoft Excel®, fundamentado em uma revisão das análises de custo-efetividade previamente realizadas para leucemia mieloide crônica (LMC) pelo NICE. Esse modelo foi utilizado nos processos de avaliação do asciminibe tanto pelo NICE quanto pela *Canada's Drug Agency* (CDA)(109, 116) e posteriormente adaptado para a perspectiva do sistema único de saúde brasileiro. O modelo contempla quatro estados de saúde principais:

1. Fase crônica em tratamento;
2. Fase crônica sem tratamento;
3. Fase acelerada;
4. Fase blástica.

Além disso, foram incorporados dois submodelos que consideram o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, tanto durante a fase crônica quanto após a progressão da doença. Cada submodelo é subdividido com base na ocorrência de recidiva da doença. Todos os estados de saúde estão sujeitos ao evento de morte.

Os pacientes entram no modelo no estado "LMC fase crônica - em tratamento de 3L". Caso descontinuem o tratamento, migram para o estado "LMC fase crônica - sem tratamento", permanecendo nele até que ocorra progressão da doença ou óbito. A progressão é representada pela transição pelos estados "LMC fase acelerada" e "LMC fase blástica". O TCTH é incluído como uma opção de tratamento subsequente. Pacientes que iniciam na "LMC fase crônica - em tratamento de 3L" e descontinuam o tratamento podem transitar para o submodelo de TCTH em fase crônica. De forma similar, pacientes nas fases acelerada e blástica têm a possibilidade de migrar para o submodelo de "TCTH em progressão da doença", conforme demonstrado na .

Esse modelo permite uma representação detalhada das trajetórias clínicas e dos tratamentos disponíveis, adaptando-se às características específicas do cenário brasileiro de saúde pública. A figura esquemática do modelo e suas principais características estão apresentados na Figura 20 e Tabela 26, respectivamente.

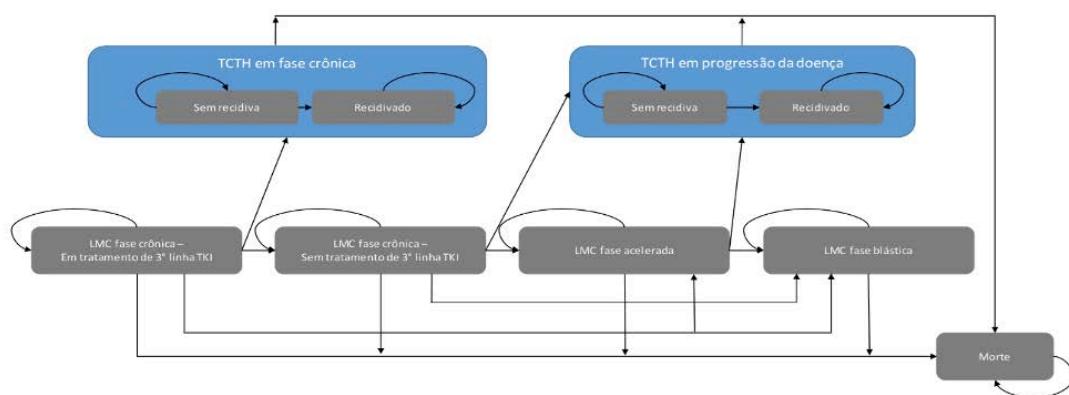


Figura 20: Estrutura esquemática do modelo.

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

8.3.8.1. Resumo das principais características do modelo

Tabela 27: Principais características do modelo.

Característica	Caso base
Tipo de avaliação econômica e modelo	Modelo de Markov com 4 estados de saúde
População	Pacientes adultos com LMC Philadelphia-positivo (Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs.
Intervenção	Asciminibe
Comparador	Nilotinibe, Dasatinibe e Ponatinibe
Horizonte temporal	Lifetime (30 anos)
Perspectiva de custos	SUS
Taxa de descontos	5% para custos e desfechos
	Custo médio dos tratamentos
	Anos de vida ganho
Resultados	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
	Razão de custo-efetividade incremental (ICER)
	Razão de custo-utilidade incremental (ICUR)
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Cálculo de estimativas	Modelo de Markov realizando no software Microsoft Excel

ITQ, inibidor de tirosina-quinase. LMC, leucemia mieloide crônica. SUS, Sistema Único de Saúde. Fonte: elaboração própria

8.4. Parâmetros de eficácia

8.4.1. Asciminibe vs. dasatinibe, nilotinibe e ponatinibe

8.4.1.1. Sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxas de resposta

Diante das limitações nas evidências clínicas sobre sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) para asciminibe e bosutinibe não estavam maduras no estudo ASCEMBL, a avaliação da sobrevida a longo prazo foi realizada utilizando uma abordagem por *proxy*/substituição. Com base em uma submissão prévia ao NICE (109, 117) a sobrevivência média na fase avançada (FA) é de 10 meses e a sobrevivência média na fase de crise blástica (FB) é de 6 meses. A partir disso, utilizou-se o método de utilização da RMM resposta molecular maior (RMM) aos 12 meses para estimar a sobrevida global e livre de progressão (para ponatinibe) e RCC aos 12 meses para ITQs de segunda geração (dasatinibe e nilotinibe). Essa escolha foi feita pela disponibilidade de dados na publicação de comparação indireta (110).

Após a estimativa da SG, a média da SLP até a FB foi calculada subtraindo 6 meses da média de sobrevida da SG, e a média da SLP até a FA foi calculada subtraindo 16 meses da média de sobrevida da SG. Da mesma forma, após a estimativa da SLP até a

FA, a média da SLP até a FB foi estimada adicionando 10 meses à média de sobrevida na SLP até a FA, e a média da SG foi estimada adicionando 16 meses à média de sobrevida na SLP até a FA. Uma vez obtidas as médias de sobrevida, curvas exponenciais foram ajustadas para projetar as curvas de sobrevivência a longo prazo (Figura 21).

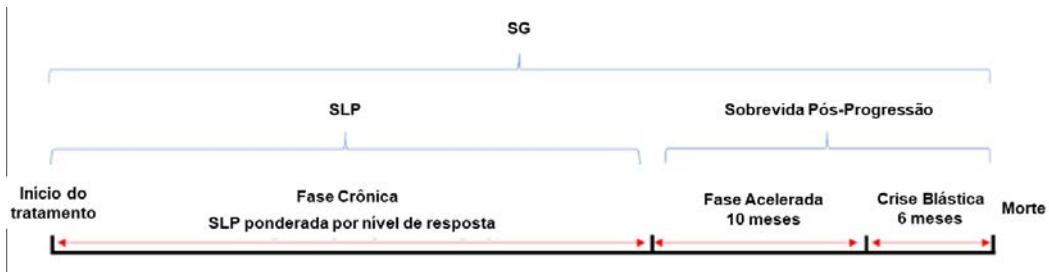


Figura 21: Modelo de tempo gasto em cada estado de saúde

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão. Fonte: adaptado de NICE, 2022 (109)

O método de estimativa utilizando a RMM foi escolhido visto que atualmente a velocidade e a profundidade de redução de níveis de transcritos BCR::ABL1 são os principais alvos no tratamento da LMC (18). Quanto maior a redução e quanto mais rápido forem esses resultados, melhores são as respostas futuras em desfechos como a sobrevida global. Alguns estudos demonstram a correlação entre a sobrevida global de pacientes e a melhor resposta obtida com um tratamento. O estudo conduzido por Hehlmann et al., 2014 (18) demonstra que pacientes que atingem respostas mais profundas (como a RMM) possuem uma maior chance de sobrevida global em oito anos (18). Além disso, submissões internacionais como do Canadá seguiram o mesmo método. Essa abordagem reflete uma estratégia robusta e alinhada com as melhores práticas sugeridas por agências internacionais, permitindo a modelagem da trajetória clínica mesmo em cenários com evidências limitadas.

As taxas de RMM para asciminibe foram obtidas a partir do estudo ASCEMBL(45). Ao comparar asciminibe com outros comparadores, as taxas de RMM para asciminibe foram calculadas após o ajuste por MAIC (110). As taxas de RMM para ponatinibe foram extraídas da publicação do estudo PACE (pacientes em terceira linha ou mais) após ajustes via MAIC (4).

Para comparação com os ITQs de segunda geração, a SLP foi estimada a partir do estudo de Shah et al.(118), cujas curvas de KM foram extraídas e extrapoladas para o tempo horizonte utilizando as mesmas funções reportadas pelo NICE na avaliação de asciminibe – Gompertz para RCC e RCP, Weibull para RHC e exponencial para sem resposta (109, 118). Dado que a MAIC avaliou apenas RCC, para a distribuição entre RCP, RHC e SR foi calculada a distribuição média adotada para ponatinibe e bosutinibe nos processos prévios de avaliação do NICE(109). (Tabela 3). As curvas de SLP aplicadas ao modelo estão demonstradas na Figura 22 e as taxas de RMM aos 12 meses e RCC estão apresentadas na Tabela 28.

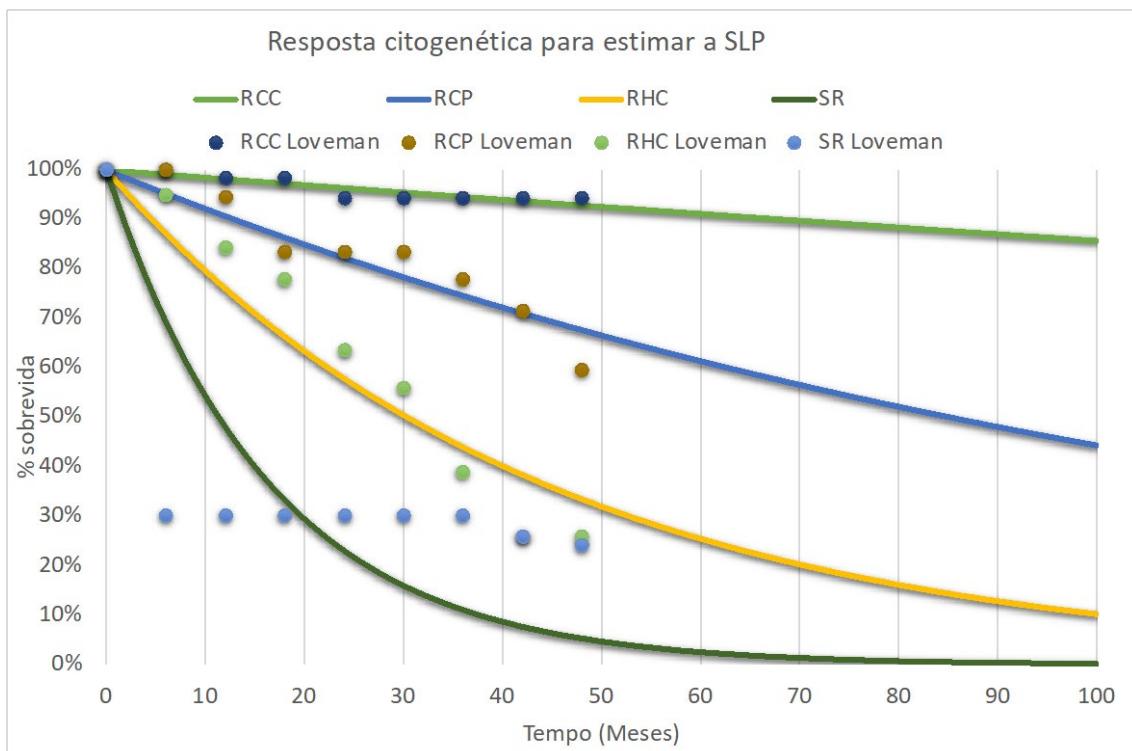


Figura 22. Sobrevida livre de progressão em função do nível de resposta atingido: comparação entre os dados extraídos do estudo de Shah et al. e as curvas aplicadas ao modelo.

RCC: resposta citogenética completa; RCP: resposta citogenética parcial; RHC: resposta hematológica completa; SR: sem resposta. Fonte: adaptado de NICE(109) e Shah et al.(118)

Tabela 28: Distribuição média dos pacientes entre os marcos de resposta não reportados na MAIC, extraídos dos processos prévios de avaliação do NICE

% pacientes	Ponatinibe	Bosutinibe	Distribuição média aplicada para nilotinibe e dasatinibe
RCC	64,95%	24,07%	-
RCP	6,19%	8,33%	14,31%

RHC	17,53%	37,93%	49,98%
SR	11,34%	29,66%	35,71%

Legenda: RCC: resposta citogenética completa; RCP: resposta citogenética parcial; RHC: resposta hematológica completa; SR: sem resposta.

Fonte: NICE (117)

Tabela 29: Estimativas usadas para cálculos da curva de sobrevida (RMM e RCC em 12 meses)

% pacientes	Asciminibe vs Ponatinibe	Ponatinibe	Asciminibe vs Nilotinibe	Nilotinibe	Asciminibe vs Dasatinibe	Dasatinibe
RMM	34,29%	23,11%	-	-	-	-
RCC	-	-	62,63%	30,90%	62,63%	30,90%
RCP	-	-	3,05%*	9,89%*	3,05%*	9,89%*
RHC	-	-	20,02%*	34,53%*	20,02%*	34,53%*
SR	-	-	14,30%*	24,67%*	14,30%*	24,67%*

MAIC: comparação indireta ajustada por correspondência; RMM, resposta molecular maior aos 6 meses; RCC: resposta citogenética completa; RCP: resposta citogenética parcial; RHC: resposta hematológica completa; SR: sem resposta.

*Calculado a partir da distribuição média apresentada na Tabela 27 para nilotinibe e dasatinibe, e a partir dos dados publicados de ponatinibe na submissão NICE para ponatinibe.

Fonte: Atallah et al.(110)

As curvas geradas para determinação da transição entre os estados de progressão para cada comparador estão apresentadas nas figuras abaixo.

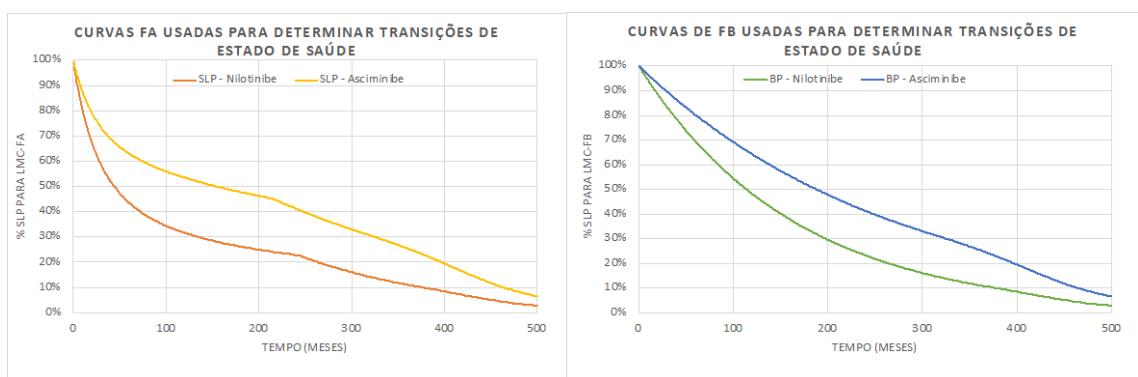


Figura 23: Sobrevida livre de progressão para FA e FB, ponderada pelas taxas de resposta - asciminibe versus nilotinibe.

FA, fase acelerada; FB, fase blástica; LMC, leucemia mieloide crônica

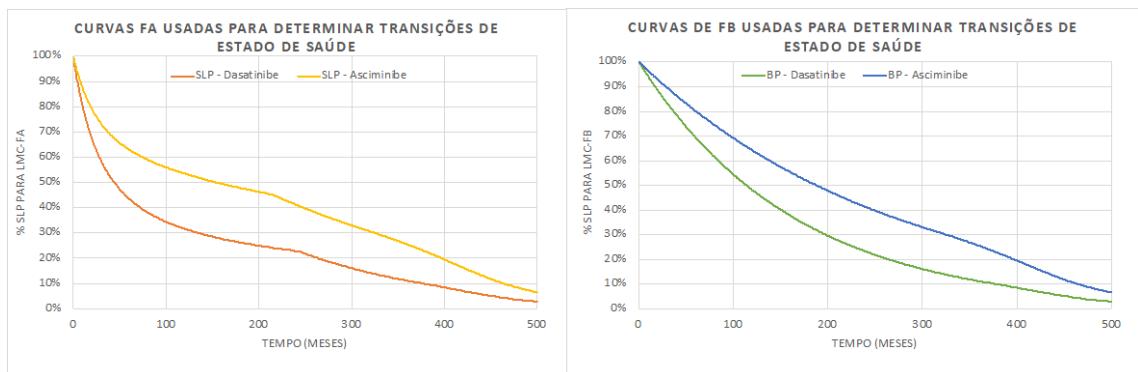


Figura 24: Sobrevida livre de progressão para fase acelerada e crise blástica, ponderada pelas taxas de resposta - asciminibe versus dasatinibe.

FA, fase acelerada; FB, fase blástica; LMC, leucemia mieloide crônica

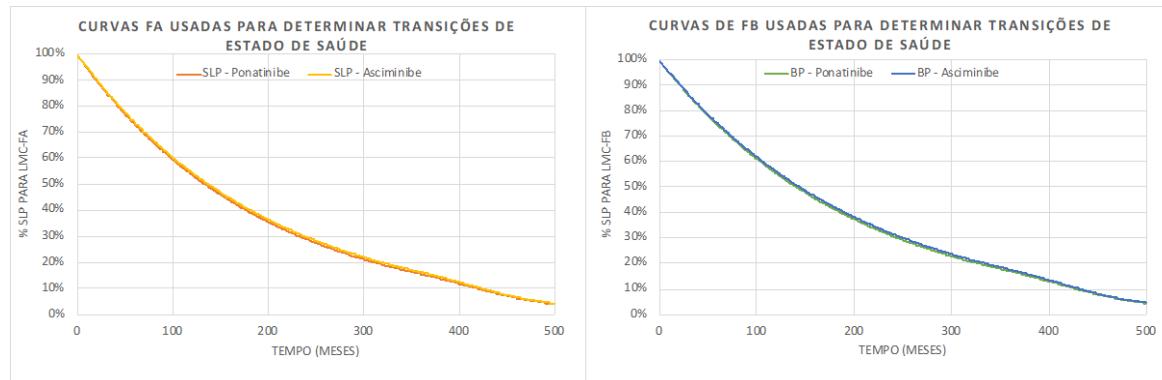


Figura 25: Sobrevida livre de progressão para fase acelerada e crise blástica, ponderada pelas taxas de resposta - asciminibe versus ponatinibe.

FA, fase acelerada; FB, fase blástica; LMC, leucemia mieloide crônica

Finalmente, as curvas de SG aplicadas ao modelo para as comparações de asciminibe com nilotinibe e dasatinibe e ponatinibe estão demonstradas nas Figura 26, Figura 27, respectivamente.

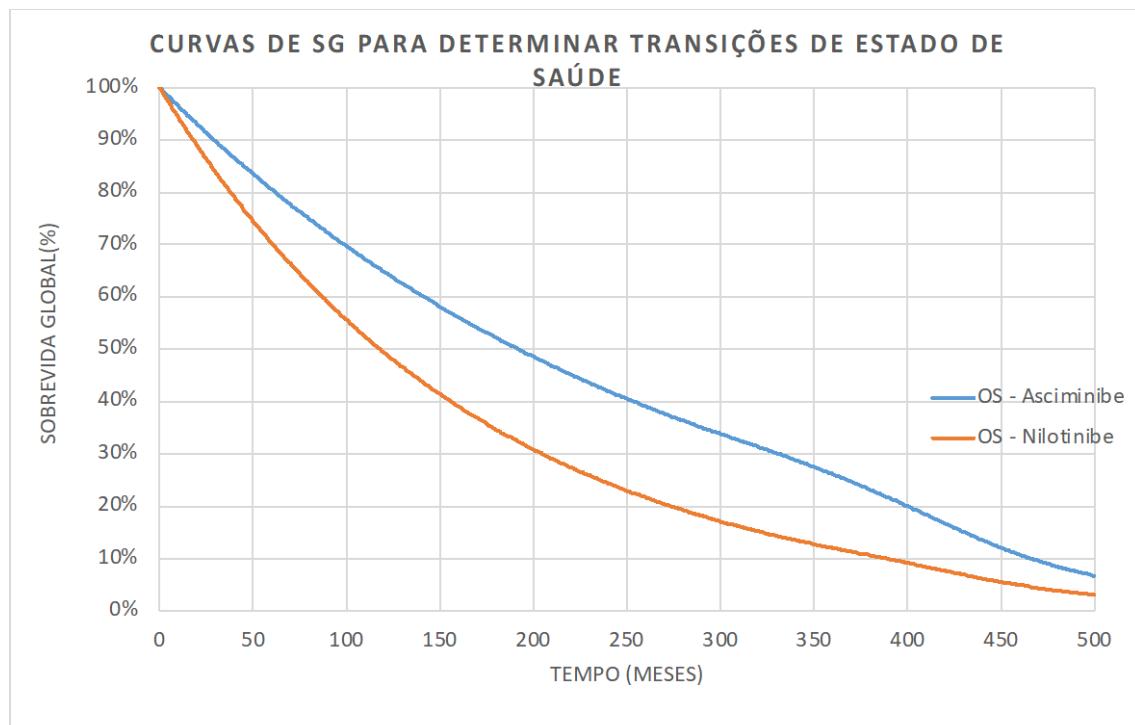


Figura 26: Sobrevida global de asciminibe vs. nilotinibe no modelo de custo-utilidade.

SG/OS, sobrevida global.

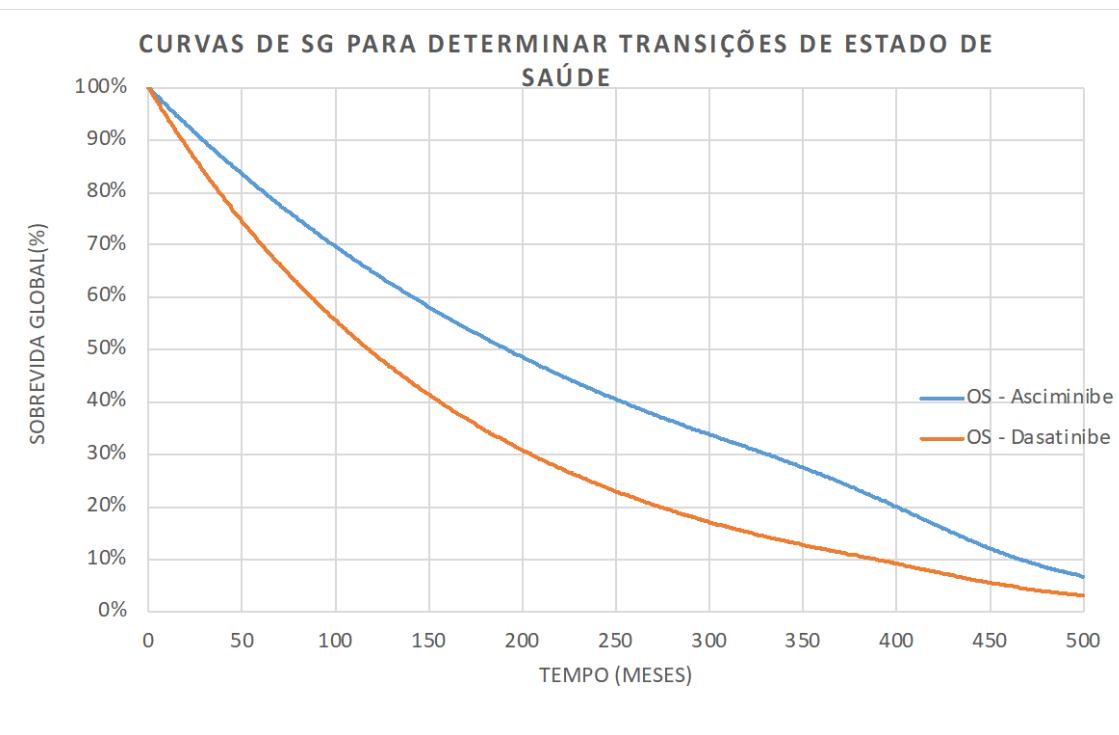


Figura 27: Sobrevida global de asciminibe vs. dasatinibe no modelo de custo-utilidade.
SG/OS, sobrevida global.

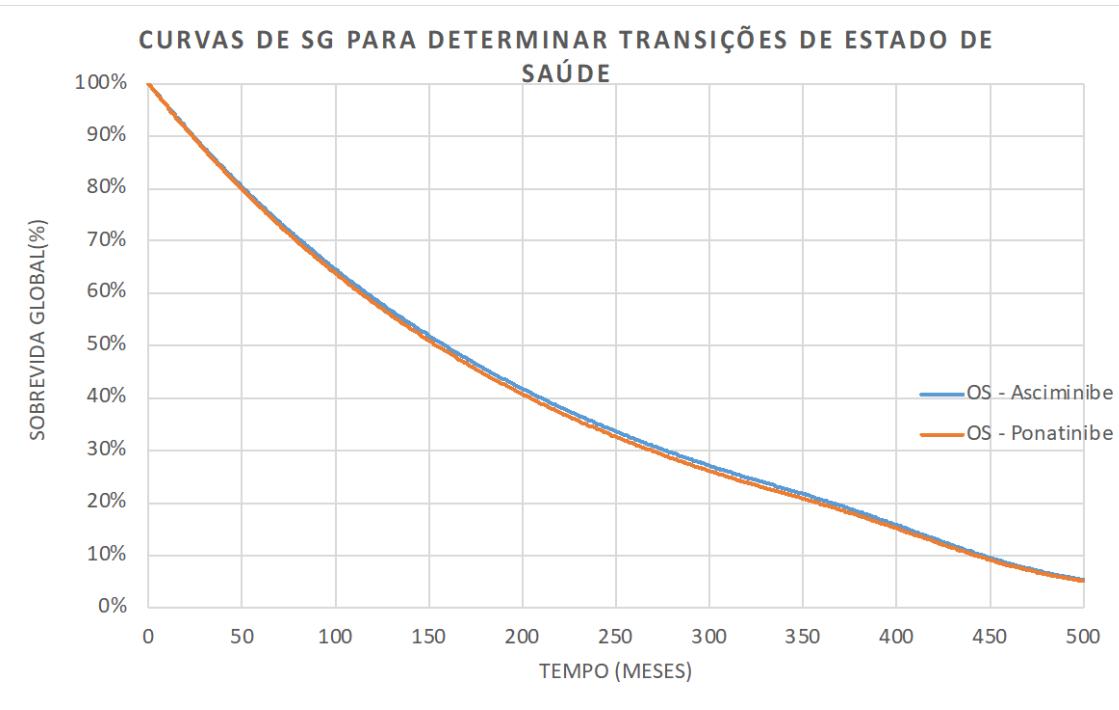


Figura 28: Sobrevida global de asciminibe vs. ponatinibe no modelo de custo-utilidade.
SG/OS, sobrevida global.

8.5. Duração do tratamento

Asciminibe

As probabilidades de transição entre os estados de saúde “Fase crônica em tratamento de 3L” e “Fase crônica sem tratamento” foram estimadas a partir das curvas de Kaplan-Meier de tempo até a descontinuação reportadas no estudo ASCEMBL.(45) A mediana de tempo até a descontinuação na análise com mínimo de 96 semanas de acompanhamento foi de 39,59 meses (17,51-não atingido [NA]). As curvas originais para os grupos de asciminibe e bosutinibe no ASCMEBL estão demonstradas na Figura 29.

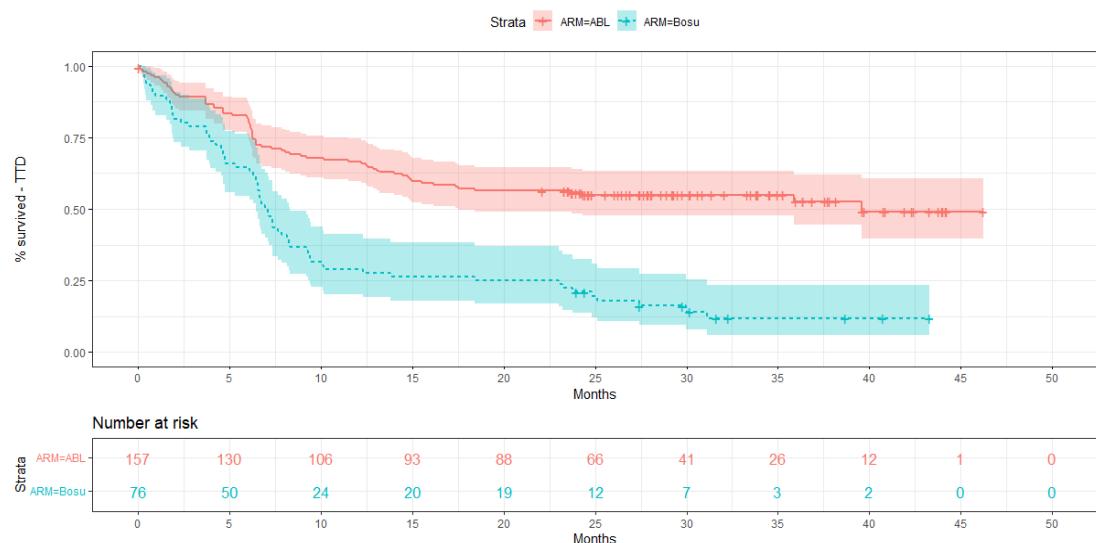


Figura 29: Curvas de tempo até descontinuação para asciminibe e bosutinibe no estudo ASCEMBL.
ASC, asciminibe. BOS, bosutinibe.

A curva de asciminibe foi para o horizonte *lifetime* utilizando funções paramétricas (i.e., Weibull, log-logística, Gompertz, exponencial, gama generalizada, log-normal e os restricted cubic splines [RCS] de Weibull, log-normal e log-logístico), as quais foram selecionadas por fit estatístico através dos critérios de informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC), por inspeção visual e plausibilidade clínica conforme cada comparação realizada. Assumiu-se que em nenhum momento a curva de tempo até a descontinuação cruzasse a de sobrevida livre de progressão (SLP) para fase acelerada, que por sua vez não cruzasse a curva de progressão para crise blástica e que, finalmente, não cruzasse a curva de sobrevida global (SG).

Nilotinibe

A comparação de asciminibe *versus* nilotinibe foi realizada através da comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC), a qual utilizou, para nilotinibe, o estudo de fase 2 publicado por Giles et al.(119) Nesta publicação, não foi disponibilizada a curva de KM para nilotinibe; portanto, utilizou-se a média do tratamento com nilotinibe foi de 16,4 meses e extração para o tempo horizonte foi realizada através da função exponencial (110).

Na MAIC, a população do ASCEMBL foi ajustada considerando a proporção de pacientes com resposta citogenética maior (RCM) na linha de base, resistência a dasatinibe, intolerância a dasatinibe e duas linhas de tratamento prévias.

Após a MAIC, a curva ajustada de asciminibe foi extrapolada utilizando funções paramétricas. A função exponencial foi selecionada por *fit* visual e plausibilidade clínica, posto que as demais funções, mesmo com melhores indicadores AIC e BIC, apresentaram grande diferenciação *versus* o KM original (Tabela 29).

Tabela 30: Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com nilotinibe– AIC e BIC.

Função	AIC	BIC
Exponencial	704,8	707,9
Weibull	688,5	694,7
Gompertz	688,0	694,1
Log-Normal	691,1	697,2
Log-Logística	687,1	693,2
Gama	689,6	695,7
Gama generalizada	641,4	650,6
RCS Weibull	690,3	702,5
RCS Log-logística	689,0	701,2
RCS Log-normal	641,2	653,4

AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano; RCS: *restricted cubic splines*.

As curvas de tempo até a descontinuação aplicadas ao modelo na comparação asciminibe *versus* nilotinibe estão demonstradas na Figura 30.

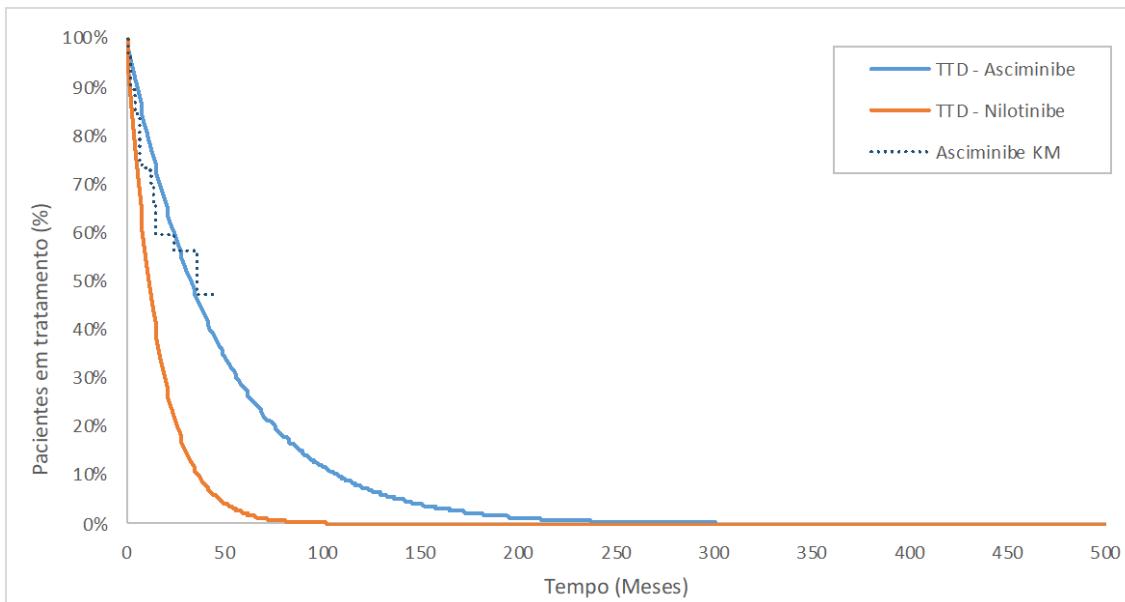


Figura 30: Tempo até a descontinuação de asciminibe versus nilotinibe aplicado ao modelo. KM, Kaplan-Meyer

Dasatinibe

A comparação de asciminibe com dasatinibe também foi realizada através da MAIC(110). O estudo de Rossi *et al.* relatou a duração média do tratamento com dasatinibe no modelo foi de 20,7 meses, a qual foi extrapolada através da função exponencial para o horizonte *lifetime*.(120)

A curva de asciminibe foi ajustada considerando a resistência a dasatinibe e duas linhas de tratamento prévias. A extração ao tempo horizonte foi realizada através de funções paramétricas e a função exponencial foi selecionada por *fit* visual e plausibilidade clínica, posto que as demais funções, mesmo com melhores indicadores AIC e BIC, apresentaram grande diferenciação *versus* o KM original (Tabela 30 e Figura 31).

Tabela 31: Extração da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com dasatinibe – AIC e BIC.

Função	AIC	BIC
Exponencial	673,4	676,5
Weibull	661,8	668,0
Gompertz	638,6	644,7
Log-Normal	651,2	657,3
Log-Logística	654,9	661,0
Gama	664,8	671,0
Gama generalizada	652,1	661,3

RCS Weibull	636,6	648,8
RCS Log-logística	637,6	649,9
RCS Log-normal	650,1	662,3

Tabela 32: Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com dasatinibe – AIC e BIC.

AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano; RCS: *restricted cubic splines*.

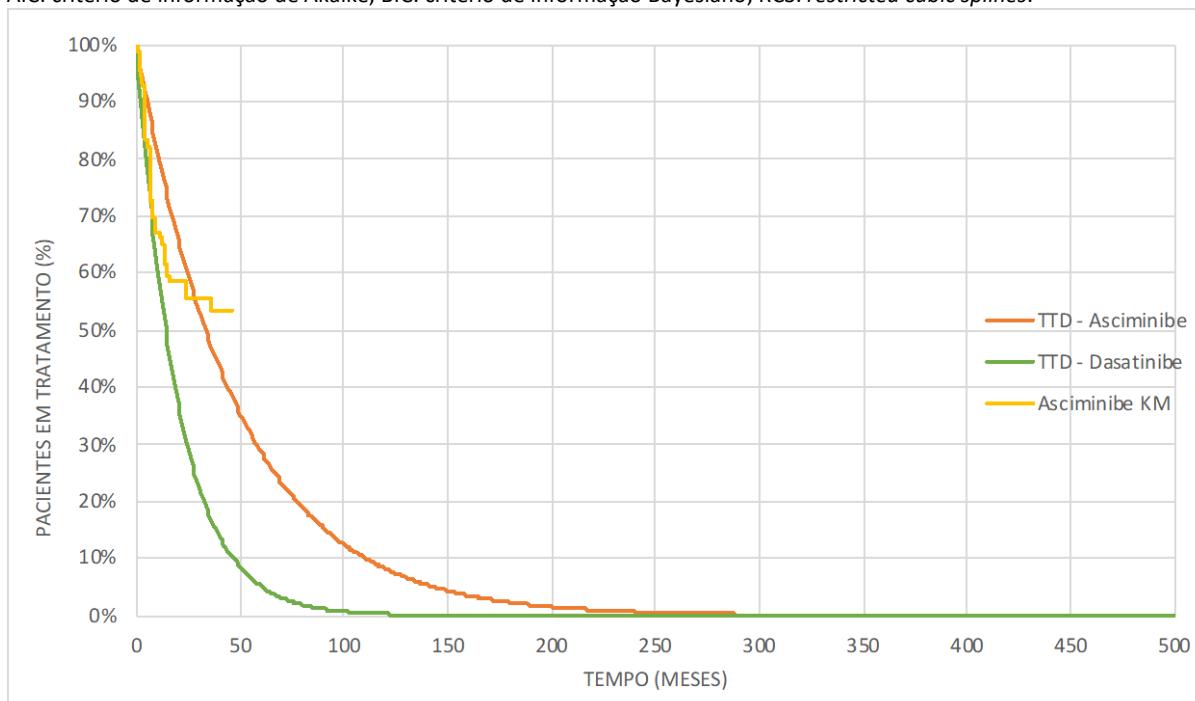


Figura 31: Tempo até a descontinuação de asciminibe versus dasatinibe aplicado ao modelo. KM, Kaplan-Meyer

Ponatinibe

A comparação de asciminibe versus ponatinibe foi realizada através da comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC), a qual utilizou, para ponatinibe, o estudo de fase 2 publicado por Cortes et al.(4) Nesta publicação, utilizou-se a média reportada de 16,4 meses e extração para o tempo horizonte foi realizada através da função exponencial.(110)

Na MAIC, a população do ASCEMBL foi ajustada considerando idade basal, ECOG, proporção de pacientes sem mutações, taxa de resposta citogenética parcial, e proporção de pacientes com dois ITQs anteriores. Após a MAIC, a curva ajustada de asciminibe foi extrapolada utilizando funções paramétricas. A função exponencial foi selecionada por fit visual e plausibilidade clínica, posto que as demais funções, mesmo

com melhores indicadores AIC e BIC, apresentaram grande diferenciação versus o KM original (Tabela 32).

Tabela 33: Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com ponatinibe – AIC e BIC.

Função	AIC	BIC
Exponencial	654,8	657,8
Weibull	642,7	648,5
Gompertz	627,8	633,7
Log-Normal	633,1	639,0
Log-Logística	635,5	641,3
Gama	645,7	651,6
Gama generalizada	634,0	642,8
RCS Weibull	633,3	645,0
RCS Log-logística	633,1	644,8
RCS Log-normal	634,2	645,9

AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano; RCS: *restricted cubic splines*.

As curvas de tempo até a descontinuação aplicadas ao modelo na comparação asciminibe *versus* ponatinibe estão demonstradas na Figura 32.

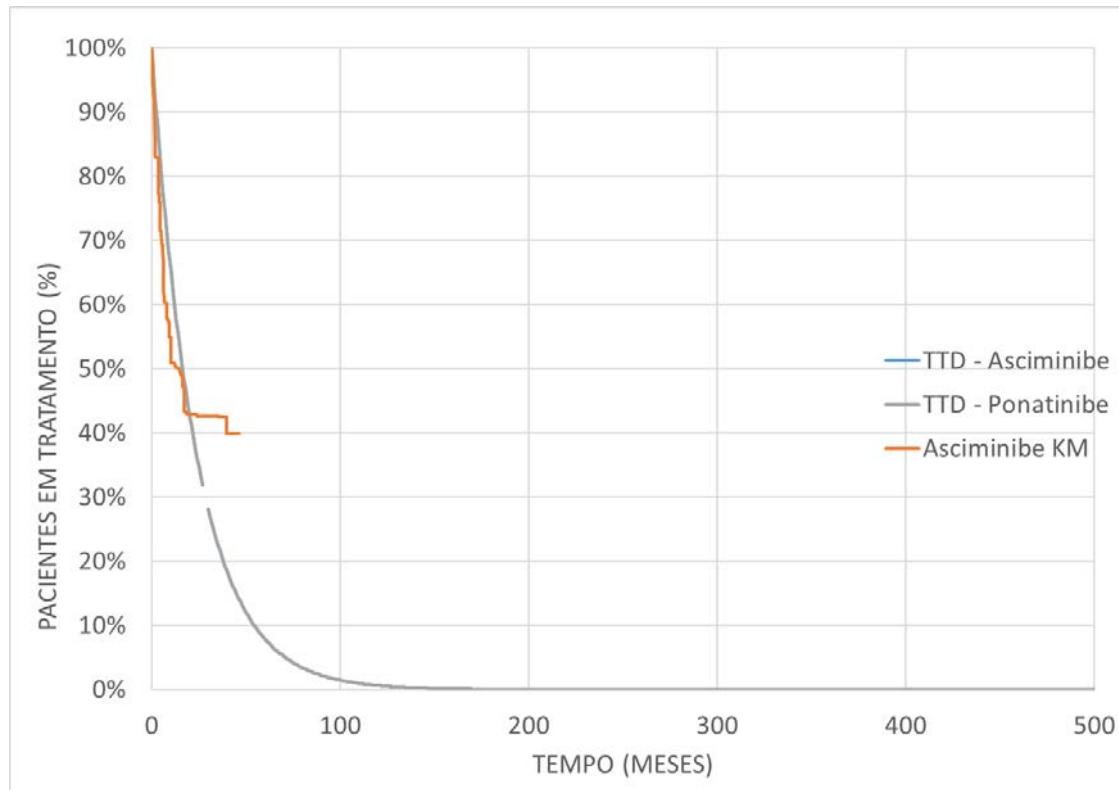


Figura 32: Tempo até a descontinuação de asciminibe versus ponatinibe aplicado ao modelo. KM, Kaplan-Meyer

8.6. Eventos adversos

A inclusão de eventos adversos graves (grau ≥ 3) foi considerada no modelo, impactando tanto os custos quanto as utilidades. Os dados utilizados foram obtidos de estudos originais: ASCEMBL para asciminibe e bosutinibe (eventos graves registrados em $\geq 2\%$ dos pacientes) (45), Giles et al. para nilotinibe (119), Tan et al. para dasatinibe (121), Januzzi et al. e Cortes et al. (4, 43) para ponatinibe (Tabela 34). Todos os eventos adversos foram contabilizados no primeiro ciclo de análise.

Tabela 34: Eventos adversos (grau ≥ 3) inseridos no modelo.

	Asciminibe ^a	Nilotinibe ^b	Dasatinibe ^c	Ponatinibe ^d
Alanina aminotransferase aumentada	0,6%	8%	-	10%
Anemia	1,3%	-	-	-
Artralgia	0,6%	-	-	3%
Aspartato aminotransferase aumentou	1,9%	-	-	-
Constipação	-	-	-	3%
Derrame pleural	-	-	-	-
Diarréia	-	-	-	1%
Diminuição do apetite	-	-	-	-
Dor abdominal	-	-	-	10%
Dor de cabeça	1,9%	-	-	3%
Dor musculoesquelética	-	-	-	-
Dor nas extremidades	0,6%	-	-	3%
Eventos cardíacos	-	15%	-	-
Eventos oclusivos	5,10%	-	-	20% ^e
Fadiga	0,6%	-	58,3%*	2%
Hiperglicemia	1,9%	13%	-	-
Hipertensão	6,4%	-	-	14%
Hipercalcemia	-	10%	-	-
Hipermagnesemia	-	11%	-	-
Hipocalcemia	-	5%	-	-
Hipofosfatemia	0,6%	13%	-	-
Irritação na pele	-	-	-	4%
Lipase aumentada	3,8%	25%	-	13%
Mialgia	-	-	-	1%
Nasofaringite	-	-	-	-
Náusea	0,6%	-	-	1%
Neutropenia	15,4%	23%	-	17%
Níveis elevados de bilirrubina	-	8%	-	-
Pele seca	-	-	-	3%

Pirexia	1,3%	-	-	1%
Prurido	-	-	-	-
Tosse	-	-	-	-
Trombocitopenia	17,9%	28%	-	35%
Vômito	1,3%	-	-	1%

^aEventos graves ocorridos em ≥2% dos pacientes de qualquer braço (Hochhaus et al.(45));

^bEventos graves ocorridos na coorte em fase crônica (Giles et al.(119));

^cEventos graves ocorridos na coorte em terceira linha de tratamento (Tan et al.(121)).

^dEventos graves ocorridos na coorte em terceira linha de tratamento (Cortes et al(4))

^eEventos oclusivos graves reportados por Januzzi et al.(43)

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

8.7. TCTH

Com base em uma pesquisa qualitativa realizada com médicos brasileiros, foi estimado que 10% dos pacientes em terceira linha de tratamento serão encaminhados ao TCTH.(122) No modelo, considerou-se que esse encaminhamento ocorre após a descontinuação do tratamento. Devido à ausência de dados específicos sobre a progressão da doença, assumiu-se também que 10% dos pacientes nesse cenário serão direcionados ao TCTH.

Após o TCTH, os pacientes podem apresentar recidiva ou evoluir para óbito. Os dados de sobrevida livre de progressão (SLP) até a recidiva e de sobrevida global (SG) foram extraídos do estudo de Jabbour et al.(123), segmentados por fase da doença. As curvas de Kaplan-Meier (KM) foram digitalizadas, e os dados individuais dos pacientes foram reconstruídos utilizando a metodologia de Guyot et al.(124) Após a extrapolação para o horizonte temporal do modelo, foi selecionada a distribuição log-normal para estimar a SLP e SG de pacientes em fase crônica, enquanto a distribuição log-logística foi escolhida para a população em progressão da doença (Figura 34 e Figura 35, respectivamente).

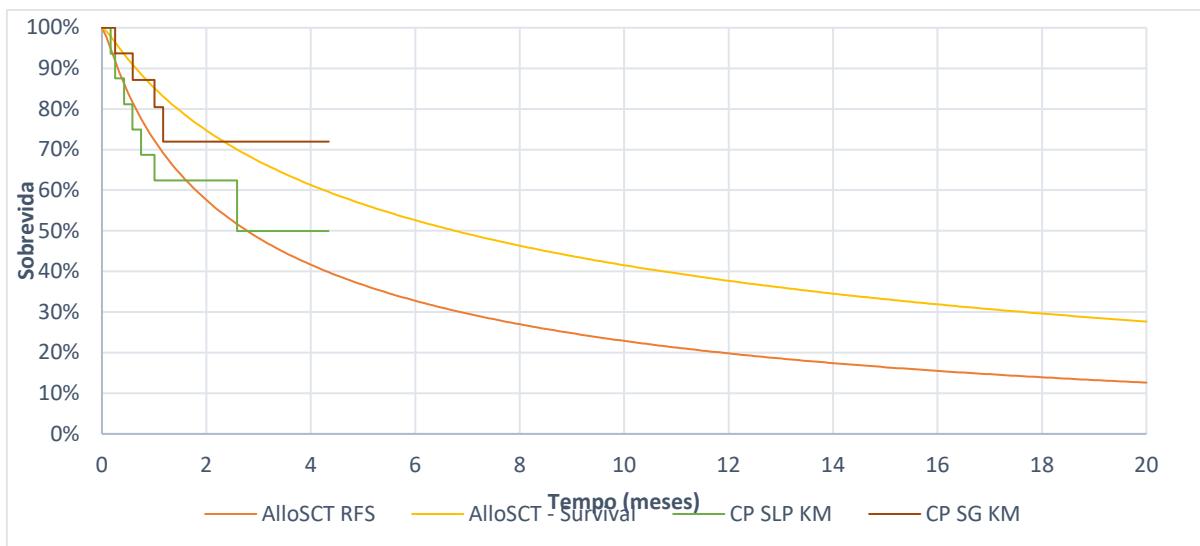


Figura 33: SLP e SG após TCTH para pacientes em fase crônica.

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; KM: Kaplan-Meier; TCTH: transplante de células-tronco hematopoieticas.

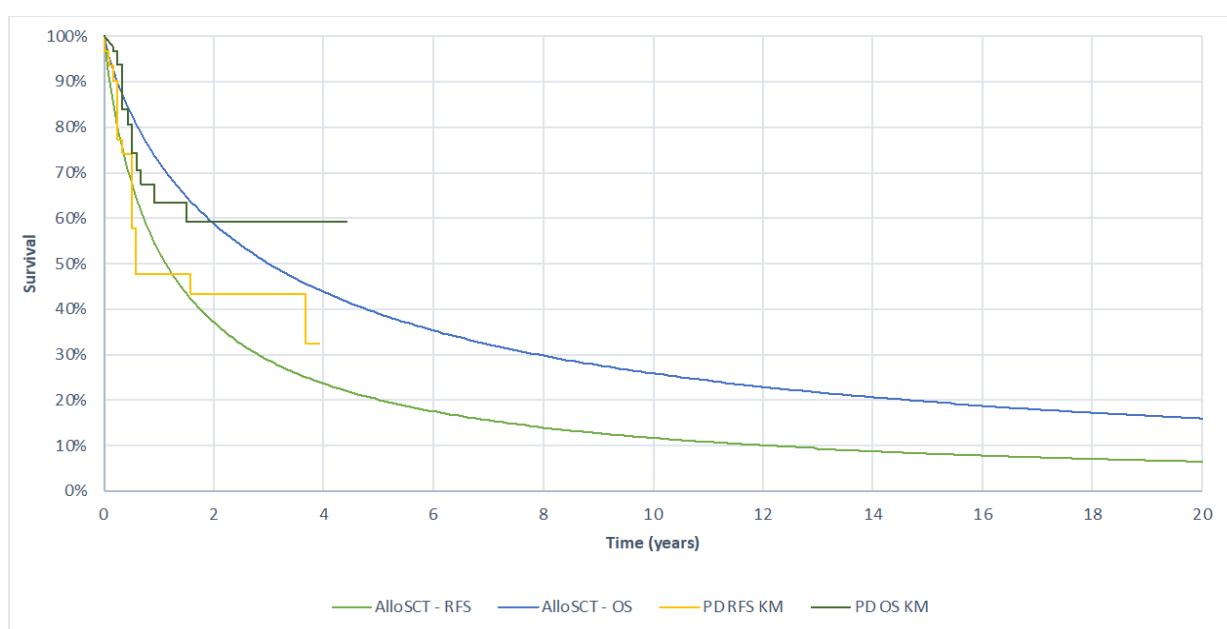


Figura 34: SLP e SG após TCTH para pacientes com progressão da doença.

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; KM: Kaplan-Meier; TCTH: transplante de células-tronco hematopoieticas.

8.8. Utilidades

Os dados de qualidade de vida para asciminibe e ITQs de segunda geração foram avaliados no estudo ASCEMBL através do instrumento EQ-5D-5L em 94% dos pacientes randomizados. A partir destes pacientes, as utilidades foram estimadas através de um modelo de efeitos mistos de medidas repetidas para o tratamento recebido e para o

status de tratamento em andamento ou interrompido (Tabela 35). No caso base, selecionou-se a utilização dos dados do ASCEMBL por medicamento e estado de tratamento.(45) Posto que bosutinibe é um ITQ de segunda geração, assim como nilotinibe e dasatinibe, seus dados foram também aplicados a estes comparadores.

Para a comparação com ponatinibe, os valores de utilidade utilizados foram os mesmos mencionados na recomendação da CONITEC para o ponatinibe, aplicáveis aos estados de saúde "FC - em tratamento" com ponatinibe e "FC – sem tratamento" para ambos os grupos (125).

Tabela 35: Utilidades extraídas do ASCEMBL.

Vs. ponatinibe		Vs. ITQ segunda geração (Dasatinibe/Nilotinibe)	
		Asciminibe ^a	ITQ segunda geração ^a
FC em tratamento	0,8506 ^a	0,8400	0,8506
FC sem tratamento	0,6600 ^b	0,6600	0,8162

Fontes:^a ASCEMBL (45) e ^b Relatório Conitec de Ponatinibe (125)
FC, fase crônica.

Ainda, declínios de utilidade específicos por idade foram aplicados subtraíndo a diferença na utilidade entre a idade atual e a idade de entrada no modelo das utilidades específicas para o estado e para o comparador/tratamento conforme a utilidade média dos brasileiros estratificada por idade reportada por Santos et al.(126).

Foi realizado o decréscimo de utilidade devida à ocorrência de eventos adversos, aplicado uma única vez no primeiro ciclo do modelo (Tabela 36). Os parâmetros utilizados foram obtidos através de uma revisão de literatura e, quando não disponíveis, assumiu-se a premissa utilizada para a submissão do dasatinibe para primeira linha de tratamento de LMC no NICE,(127) que considerou o decréscimo de 0,05 na utilidade.

Tabela 36: Decréscimo de utilidades para eventos adversos inseridos no modelo.

Evento adverso	Desutilidade	Fonte
Anemia	-0,09	Beusterien et al 2010(128)
Artralgia	-0,05	NICE, 2016(127)
Aumento ALT	-0,05	NICE, 2016(127)
Aumento AST	-0,05	NICE, 2016(127)
Aumento de bilirrubina	-0,05	NICE, 2016(127)

Aumento de lipase	-0,05	NICE, 2016(127)
Cefaleia	-0,05	NICE, 2016(127)
Constipação	-0,09	Nafees et al 2008(129)
Diarreia	-0,18	Stein et al 2017(130)
Dor abdominal	-0,05	NICE, 2016(127)
Dor nas extremidades	-0,11	Beusterien et al 2010(128)
EAs oclusivos	-0,38 ^a	Szabo et al(131)
Fadiga	-0,07	Nafees et al 2008(129)
Hiperglicemia	-0,05	NICE, 2016(127)
Hipermagnesemia	-0,05	NICE, 2016(127)
Hipertensão	-0,05	NICE, 2016(127)
Hipocalcemia	-0,05	NICE, 2016(127)
Hipocalemia	-0,05	NICE, 2016(127)
Hipofosfatemia	-0,05	NICE, 2016(127)
Neutropenia	-0,09	Nafees et al 2008(129)
Rash	-0,05	NICE, 2016(127)
Ressecamento de pele	-0,05	NICE, 2016(127)
Trombocitopenia	-0,05	NICE, 2016(127)

^a diferença entre os estados de saúde CR e SAEs do estudo de Szabo et al., 2010 (131).

Legenda: EAs: eventos adversos.

8.9. Uso de recurso e custo

8.9.1. Tratamento medicamentoso

O custo de tratamento medicamentoso foi calculado a partir das posologias indicadas em bula e nos contratos administrados para prática de compra entre indústria e união de nilotinibe (contrato no 231/2023, Processo nº 25000.000876/2023-81) (132) e dasatinibe (contrato no 220/2024, Processo nº 25000.004755/2023-17) (133). Para ponatinibe foi utilizado o custo de aquisição presente no relatório de recomendação da tecnologia elaborado pela Conitec (113), com a ponderação onde 35% dos pacientes utilizavam a dose de 15 mg por terem atingido a resposta citogenética maior disponível no estudo OPTIC (134). Para os demais medicamentos utilizou-se o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) definido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com ICMS de 18% (135) (Tabela 37)

Tabela 37: Preço nos medicamentos utilizado no modelo de acordo com CMED.

Medicamento	Apresentação	Preço praticado (PMVG/Contrato)
Asciminibe (Scemblix TM)	CP 40mg x 60	R\$ 12.285,84
Nilotinibe (Tasigna [®])	CAP 200mg x 112	R\$ 2.304,95 ^a
Dasatinibe (Sprycel [®])	CP 100mg x 30	R\$ 2.077,20 ^b
Ponatinibe (Iclusig [®])	CAP 45mg x 30	R\$ 13.270,21 ^c

Ponatinibe (Iclusig®)	CAP 15mg x 30	R\$ 4.423,40
^a Preço prevista no primeiro termo aditivo de renovação do contrato 231/2023 (Processo nº 25000.000876/2023-81).		
^b Preço prevista no contrato 220/2024 (Processo nº 25000.004755/2023-17) ^c Preço proposto pelo demandante na incorporação de ponatinibe (125). CP, comprimido. CAP, cápsula. CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.		

Para asciminibe, aplicou-se a intensidade relativa de dose extraída do estudo ASCEMBL, de 88,9% respectivamente.(45) Posto que nos estudos individuais incluídos na MAIC não há informação de intensidade relativa de dose de dasatinibe e nilotinibe, foi assumido, de maneira conservadora, 100%.(110)

8.9.2. Monitoramento

Os recursos utilizados para o monitoramento do tratamento com ITQ foram extraídos das bulas dos medicamentos e validados por um médico especialista em LMC (Tabela 38). Os custos foram extraídos da SIGTAP (Tabela 39).

Tabela 38: Frequência de utilização de recursos no monitoramento do tratamento medicamentoso por ciclo.

Recurso	Asciminibe	Nilotinibe	Dasatinibe	Ponatinibe
Hemograma	-	-	-	0,33
Amilase sérica	0,33	0,33	0,33	0,33
Lipase sérica	0,33	0,33	0,33	0,33
Eletrocardiograma	0,33	0,33	0,17	0,33
Ecodopplercardiograma	-	0,08	-	-
Raio-X de tórax	-	-	0,17	-

0,33 representa uma vez a cada 3 meses, 0,08 representa uma vez ao ano e 0,17 representa que 50% dos pacientes precisarão realizar o procedimento uma vez a cada 3 meses

Tabela 39: Custos unitários dos recursos utilizados para o tratamento medicamentoso.

Recurso	Custo	Procedimento
Hemograma	R\$ 4,11	02.02.02.038-0
Amilase sérica	R\$ 2,25	02.02.01.018-0
Lipase sérica	R\$ 2,25	02.02.01.055-4
Eletrocardiograma	R\$ 5,15	02.11.02.003-6
Ecodopplercardiograma	R\$ 39,60	02.05.01.004-0
Raio-X de tórax	R\$ 9,50	02.04.03.015-3

Fonte: SIGTAP(112)

8.9.3. Manejo da doença

Os procedimentos de suporte utilizados para manejo da doença em cada estado de saúde foram estimados por um médico especialista em LMC, posto que não há

estudos de utilização de recursos publicados na literatura com a perspectiva brasileira. As estimativas estão descritas na Tabela 40.

Tabela 40: Recursos aplicados por estado de saúde, a cada 3 meses.

Recurso	FC em tratamento	FC 3L sem tratamento	Face Acelerada	Crise blástica
Hemograma	1	1	6	13
Consulta com especialista	1	1	6	13
Perfil lipídico	1	1	1	1
Função renal	1	1	1	1
Função hepática	1	1	1	1
Perfil glicêmico	1	1	1	1
FISH			*	*
PCR	1	1	1	1
Quimioterapia +Hospitalização				**
Transfusão de sangue				***
Transfusão de plaquetas				***

*Uma vez na entrada do estado de saúde; **Foi considerada uma hospitalização no momento do diagnóstico da crise blástica para realização do tratamento quimioterápico, com duração de 28 dias. Em seguida, considerou-se uma hospitalização por mês, com duração de 15 dias cada; ***Uma por episódio de hospitalização.

No momento de diagnóstico da crise blástica, além dos procedimentos de suporte e hospitalização, assume-se que o paciente iniciará o protocolo de quimioterapia com daunorrubicina e citarabina (7 + 3). Conforme indicado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Leucemia Mieloide Aguda do Adulto e por protocolos institucionais brasileiros publicados na literatura, considerou-se o regime de indução por sete dias, acompanhado de profilaxia com fator de crescimento, ciprofloxacino, fluconazol e aciclovir; seguido do regime de consolidação com citarabina em alta dose por três ciclos de 21 dias (114, 136, 137) (Tabela 41).

Tabela 41: Regimes de quimioterapia utilizados para tratamento da crise blástica.

Medicamento	Posologia
Indução (1 ciclo)	
Daunorrubicina	60 mg/m ² /dia, por 3 dias
Citarabina	200 mg/m ² /dia, por 7 dias
Filgrastim	5 mcg/kg/dia, por 3 dias
Ciprofloxacino	500 mg/12h, por 7 dias
Fluconazol	400 mg/dia, por 7 dias
Aciclovir	400 mg/12h, por 7 dias
Consolidação (3 ciclos)	
Daunorrubicina	3 g/m ² , por 3 dias
Citarabina	5 mcg/kg/dia, por 3 dias

Ciprofloxacino	500 mg/12h, por 7 dias
Fluconazol	400 mg/dia, por 7 dias
Aciclovir	400 mg/12h, por 7 dias

Os custos dos medicamentos foram extraídos da Lista CMED de março de 2025, foram selecionados os medicamentos com menor preço unitário (Tabela 42).(135)

Tabela 42: Preços dos medicamentos utilizados no protocolo de quimioterapia para crise blástica

Medicamento (Nome comercial)	Apresentação	PMVG 18%(135)
Daunorrubicina (Evoclass)	20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB X 10 ML	R\$ 104,79
Citarabina (genérico Accord)	100 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML	R\$ 155,24
G-CSF (Filgrastine)	300 MCG/ML SOL INJ CT 01 FA VD INC X 1 ML 01	R\$ 507,67
Ciprofloxacino (genérico HALEX)	2 MG/ML SOL INJ IV ENV PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML	R\$ 90,25
Fluconazol (genérico HALEX)	2 MG/ML SOL INFUS IV ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML	R\$ 196,05
Aciclovir (genérico BLAU)	250 MG PO SOL INJ IV CT 5 FA VD TRANS	R\$ 441,65

PMVG: preço máximo venda ao governo

O cálculo do custo de tratamento considerou as posologias indicadas nos protocolos e os preços por mg ou mcg dos medicamentos descritos acima. Conforme a população do estudo ASCEMBL, assumiu-se que 51,5% dos pacientes são mulheres e que a idade média é de 52 anos (45). O peso e altura média foram extraídos da Pesquisa de Orçamentos Familiares do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) para a faixa etária correspondente (45-54 anos). As medidas aplicadas ao modelo foram, para homens 74,6 kg e 169,9 cm e, para mulheres, 65,1 kg e 158,3 cm. A superfície corpórea ponderada foi calculada pela fórmula de DuBois e resultou em 1,767 m².(138)

Em relação à hospitalização durante a crise blástica, assumiu-se, com base em opinião de especialista em LMC, que no diagnóstico da crise haverá uma hospitalização com duração de 28 dias para controle do quadro e realização do tratamento quimioterápico. Nos meses subsequentes, assumiu-se que ocorrerá uma hospitalização com duração de 15 dias.

Os valores aplicados ao modelo estão descritos na Tabela 43. Posto que se assumiu a duração fixa da crise blástica como seis meses, o custo total foi imputado ao modelo no ciclo de entrada no estado.

Tabela 43: Custos de hospitalização na crise blástica.

Hospitalização	% uso	Frequência	Duração	Custo diária	Custo total
Diagnóstico de crise blástica					
Enfermaria	100%	1	28 dias	R\$ 139,00 ¹	R\$ 3.892,00
Meses subsequentes					
Enfermaria	25%	5	15 dias	R\$ 139,00 ¹	R\$ 2.085,00
UTI	75%	5	15 dias	R\$ 600,00 ²	R\$ 9.000,00

UTI, unidade terapia intensiva. SIGTAP.(139) ¹Como não há uma diária específica para enfermaria registrada no SIGTAP, assumiu-se a utilização do valor correspondente à diária de UTI tipo I (08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO [UTI I]), considerando sua aplicação como um proxy para custos de baixa complexidade hospitalar.² 08.02.01.008-3 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO (UTI II).

Para os estados de TCTH livre de recidiva utilizaram-se os mesmos recursos estabelecidos para fase crônica, e para os de TCTH recidivado, os mesmos definidos para crise blástica. Os custos trimestrais de manejo da doença aplicados aos estados de saúde estão descritos na Tabela 44.

Tabela 44: Custos trimestrais de manejo da doença por estado de saúde.

Estado de saúde	Custo trimestral aplicado ao modelo
Fase crônica em tratamento	R\$ 1.678,56
Fase crônica sem tratamento	R\$ 1.678,56
Fase acelerada	R\$ 1.678,56
Crise blástica	R\$ 34.294,07
TCTH livre de recidiva	R\$ 2.593,71
TCTH recidivado	R\$ 34.294,07

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

8.9.3.1. Eventos Adversos

Os custos associados ao manejo de eventos adversos foram inseridos uma única vez no modelo, no primeiro ciclo. A estimativa de uso de recursos foi realizada por microcusteio, os custos de procedimentos e hospitalização foram extraídos da SIGTAP,(139) de medicamentos da lista CMED.(135) Os custos por evento estão listados na Tabela 45.

Tabela 45: Custo por evento adverso grave aplicado ao modelo.

Evento adverso	Custo por evento
Alanina aminotransferase aumentada	R\$ 32,64
Fadiga	R\$ 196,78

Dor de cabeça	R\$ 80,48
Hipofosfatemia	R\$ 22,96
Lipase aumentada	R\$ 18,61
Neutropenia	R\$ 287,13
Trombocitopenia	R\$ 21,04
Níveis elevados de bilirrubina	R\$ 32,64
Hipocalemia	R\$ 22,96
Hiperglicemias	R\$ 23,82
Hipermagnesemias	R\$ 22,96
Hipocalcemias	R\$ 22,96
Eventos cardíacos	R\$ 3.774,05
Eventos adversos oclusivos	R\$ 8.344,08 ^a

Fonte: elaboração própria.

^a Assumiu-se que o custo do evento é de origem periférica (evento oclusivo com maior frequência) e os custos são provenientes do estudo de Wolosker et al., 2022 ajustado pela inflação entre o último ano de análise (2012) e a data de submissão (140)

8.9.3.2. TCTH

O custo do TCTH foi extraído de um estudo de microcusteio que analisou dados de TCTH realizados no sistema público de saúde. O custo médio por procedimento, por paciente, reportado para o período foi de R\$ 672.044 (141). Este valor foi incluído no modelo uma única vez, no ciclo em que o paciente entrasse no estado “TCTH sem recidiva”. Para o estado “TCTH recidivado” adotaram-se os mesmos custos aplicados ao estado “Crise blástica”, conforme validado por um médico especialista em LMC.

8.9.3.3. Fim de vida

As estimativas realizadas por Soares et al. para a utilização de recursos relacionados a conduta de fim de vida em pacientes com neoplasias hematológicas foram aplicados ao modelo.(142) Segundo o estudo, 56% dos pacientes foram internados em unidade de terapia intensiva (UTI), com uma média de permanência de 13,2 dias, 10% necessitaram da terapia renal substitutiva, 45% realizaram uma transfusão de hemácias e 59% fizeram o uso de exames de imagem.(142) Para os custos, a diária de UTI, o custo da terapia renal substitutiva e os custos de transfusão e exames de imagem foram consultados na SIGTAP.(139) (Tabela 46)

Tabela 46: Uso de recursos e custos de fim de vida.

Recurso	% de uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
UTI	56% ¹	13,2 dias ¹	R\$ 600,00	R\$ 4.424
Terapia renal substitutiva	10% ¹	3x na semana ²	R\$ 240,97	R\$ 167

Concentrado de hemácias	45% ¹	1 unidade ¹	R\$ 214,00	R\$ 97
TC de abdômen	59% ¹	1 unidade ¹	R\$ 139,00	R\$ 82

UTI: unidade de terapia intensiva; TC: tomografia computadorizada.

¹Soares et al.(142); ²SIGTAP.(139)

Códigos utilizados de SIGTAP demonstrado no Apêndice II.

8.9.4. Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada para testar a influência dos parâmetros individuais na RCUI. As variações foram realizadas utilizando os intervalos de confiança de 95% para os parâmetros extraídos da literatura que tivessem essa informação disponível e em $\pm 10\%$ para os demais. Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 iterações variando os parâmetros listados na análise univariada através das distribuições descritas na Tabela 47.

Tabela 47: Distribuições aplicadas à análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Distribuição
Eficácia: taxas de resposta e sobrevida	Normal
Incidência de eventos adversos	Beta
Custos	Gama
Intensidade relativa de dose	Beta
Uso de recursos	Normal
Utilidades	Beta

Fonte: elaboração própria.

8.10.Resultados

8.10.1. Asciminibe versus Ponatinibe

Na comparação com ponatinibe, asciminibe apresentou um incremento de AVAQs (5,69 versus 5,53) e mais custos (R\$ 456.488 versus R\$ 439.400), resultando em um RCUI de + R\$ 109.711 (Tabela 48). Dessa forma, asciminibe se posiciona dentro do limiar de custo-efetividade de R\$ 120 mil por AVAQ.

Tabela 48: Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus ponatinibe

Medicamento	Custo	AVAQ	RCUI
Asciminibe	456.488	5,69	-
Ponatinibe	439.400	5,53	-
Incremental	17.088	0,16	109.711

AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade. RCUI, razão de custo utilidade incremental. RCEI, razão de custo efetividade.

A Tabela 49 apresenta custo incremental por categoria de custo e a divisão dos custos nos diversos estados de saúde. O custo de aquisição para asciminibe foi maior em comparação ao ponatinibe devido a diferença de tempo de tratamento. O custo relacionado a eventos adversos (EAs) foi maior para ponatinibe devido ao maior número de EAs observados em pacientes tratados com ponatinibe.

Tabela 49: Custo incremental por categoria de custos na comparação entre asciminibe versus ponatinibe.

Parâmetro de custo	Asciminibe vs. ponatinibe
Medicamentos	+ R\$ 16.421
Monitoramento	- R\$ 30
Eventos adversos	- R\$ 1.315
Manejo da doença e progressão	+ R\$ 1.991
TCTH	+ R\$ 45
Fim de vida	- R\$ 25

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas

Análise de sensibilidade determinística

A Figura 36 apresenta o gráfico de tornado referente à análise de sensibilidade univariada para a razão de custo-utilidade incremental. A utilidade sem tratamento, para ambas as intervenções, foram os parâmetros mais sensíveis para o RCUI.

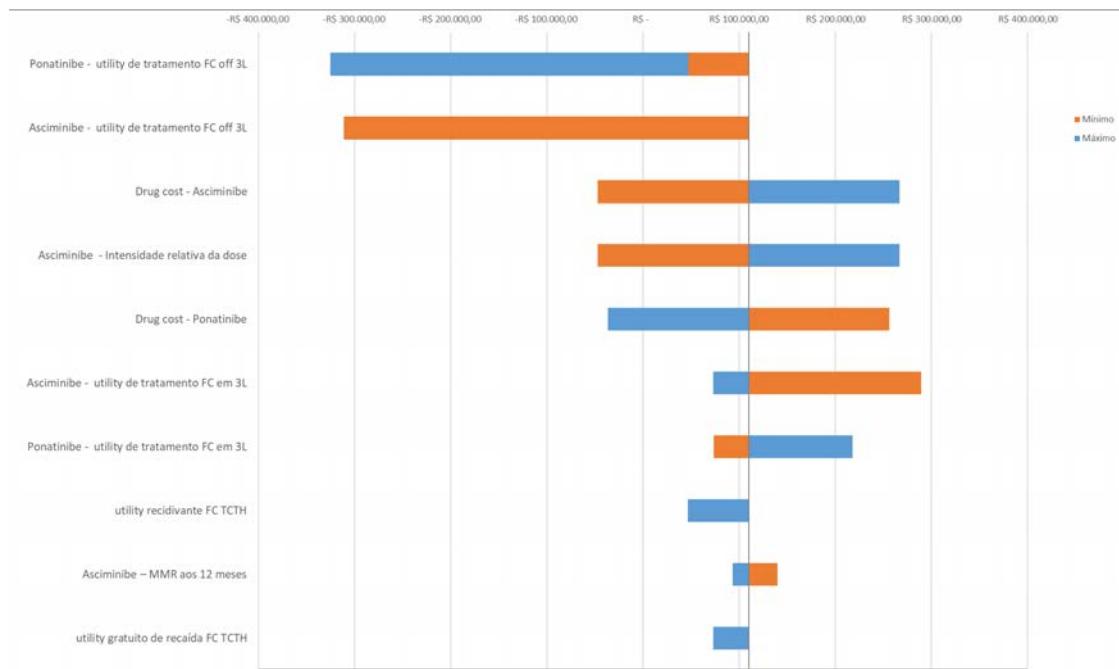


Figura 35: Diagrama de Tornado: asciminibe versus ponatinibe.

Fonte: elaboração própria.

Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados resumidos da análise probabilística com 1000 iterações são apresentados na Tabela 51. Como resultado, a RCUI estimada foi de R\$ 97.866/AVAQ, permanecendo dentro do limiar de custo-efetividade de R\$ 120 mil por AVAQ. A Figura 37 apresenta o diagrama de dispersão para esta análise.

Tabela 50: Resultados da análise probabilística de asciminibe versus ponatinibe.

Medicamento	Custo	AVAQ	RCUI
Asciminibe	455.495	5,70	-
Ponatinibe	439.388	5,54	-
<i>Incremental</i>	16.106	0,16	97.866

AV, anos de vida. AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade. RCUI, razão de custo utilidade incremental..

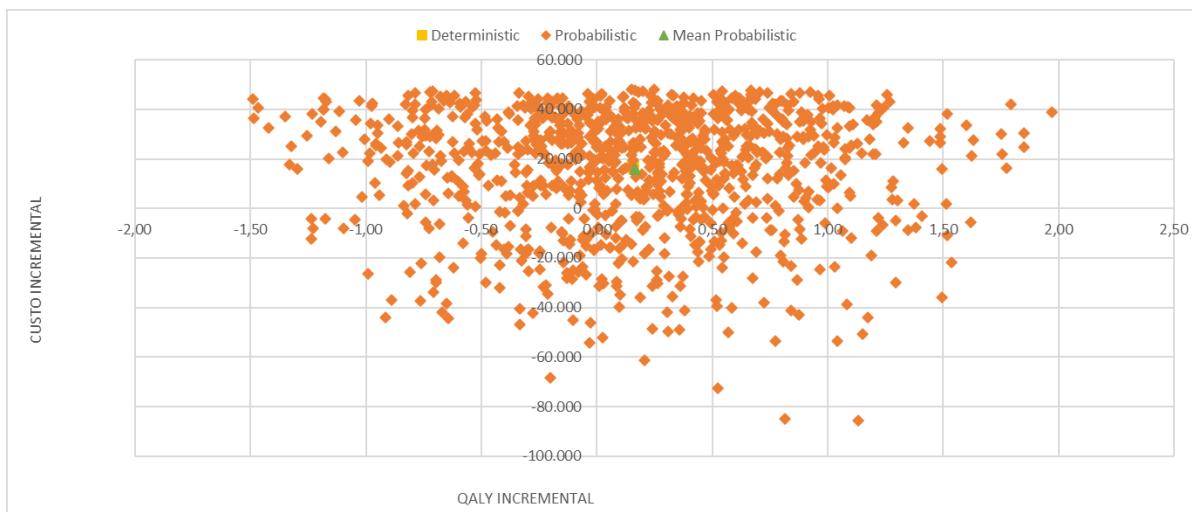


Figura 36: Diagrama de dispersão: asciminibe versus ponatinibe.

Fonte: elaboração própria.

8.10.2. Asciminibe versus Nilotinibe

Na comparação com nilotinibe, asciminibe apresentou mais AVAQs (7,43 versus 5,48) e mais custos (R\$ 626.205 versus R\$ 257.117), que resultou em uma RCUI de R\$ 189.999 por AVAQ ganho (Tabela 52).

Tabela 51: Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus nilotinibe

Medicamento	Custo	AVAQ	RCUI
Asciminibe	626.205	7,43	-
Nilotinibe	257.117	5,48	-
<i>Incremental</i>	369.088	1,94	189.999

AV, anos de vida. AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade. RCUI, razão de custo utilidade incremental. RCEI, razão de custo efetividade.

A Tabela 53 apresenta a divisão dos custos nos diversos estados de saúde. O custo de aquisição do asciminibe foi maior em comparação ao nilotinibe devido ao maior tempo de tratamento. O custo com tratamentos subsequentes foi maior para o nilotinibe, pois mais pacientes passaram para tratamentos subsequentes após a descontinuação do nilotinibe. O custo relacionado a eventos adversos foi maior para o nilotinibe devido ao maior número de eventos adversos observados nos pacientes tratados com esse medicamento.

Tabela 52: Custo incremental por categoria de custos na comparação entre asciminibe versus nilotinibe.

Parâmetro de custo	Asciminibe vs nilotinibe
Medicamentos	+ R\$ 386.022

Monitoramento	- R\$ 46
Eventos adversos	- R\$ 164
Manejo da doença e progressão	- R\$ 3.659
TCTH	- R\$ 12.486
Fim de vida	- R\$ 579

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade univariada foi realizada variando os parâmetros dentro de um intervalo especificado ou na faixa de $\pm 10\%$. A Figura 38 apresenta o gráfico de tornado referente à análise de sensibilidade univariada para o RCUI. As utilidades fora do tratamento e o custo do asciminibe foram os parâmetros mais sensíveis para o RCUI.

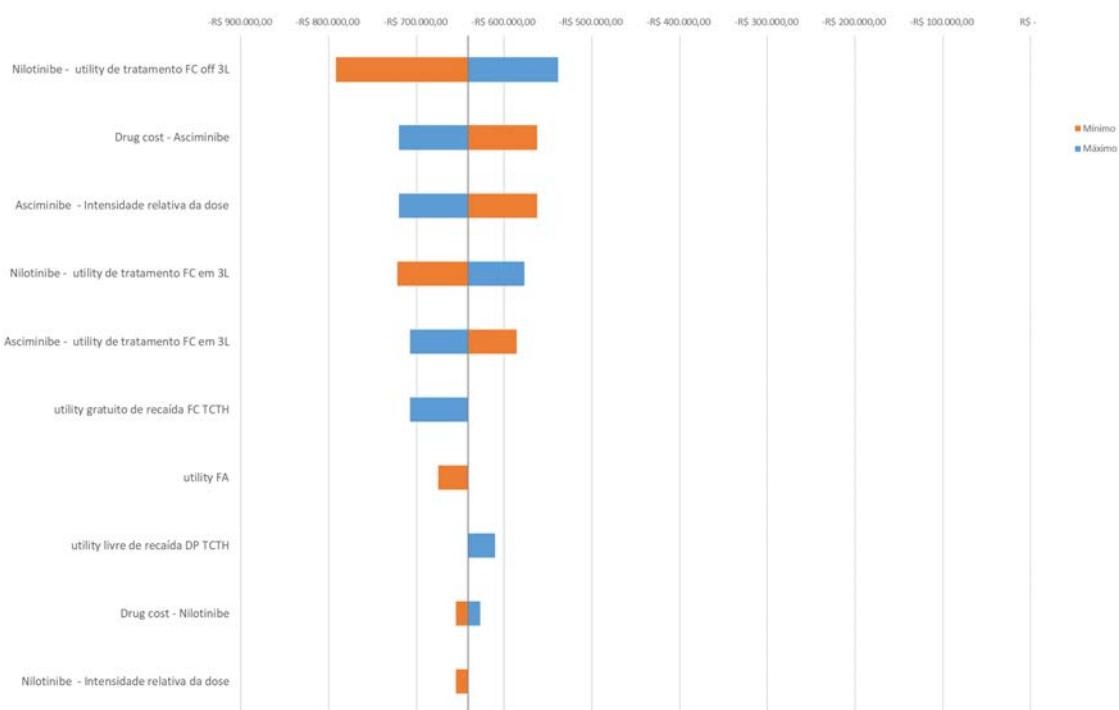


Figura 37: Diagrama de Tornado: asciminibe versus nilotinibe.

Fonte: elaboração própria

Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados resumidos da análise probabilística com 1000 iterações foram apresentados na Tabela 55. O asciminibe demonstrou ser mais dispendioso e mais eficaz em comparação ao nilotinibe. A Figura 39 apresenta o diagrama de dispersão para esta análise.

Tabela 53: Resultados da análise probabilística de asciminibe versus nilotinibe.

Medicamento	Custo	AVAQ	RCUI
Asciminibe	626.917	7,41	-
Nilotinibe	257.037	5,48	-
<i>Incremental</i>	369.880	1,93	191.632

AV, anos de vida. AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade. RCUI, razão de custo utilidade incremental.

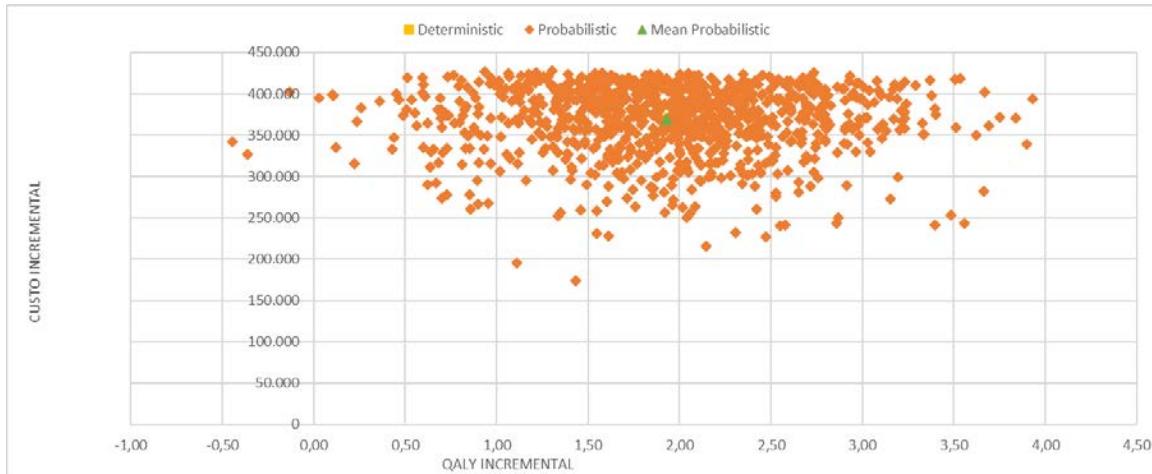


Figura 38: Diagrama de dispersão: asciminibe versus nilotinibe

Fonte: elaboração própria

8.10.3. Asciminibe versus Dasatinibe

Na comparação com dasatinibe, asciminibe apresentou mais AVAQs (7,43 *versus* 5,59) e mais custos (R\$ 987.202 *versus* R\$ 248.683), que resultou em uma RCUI de R\$ 387.636 por AVAQ ganho (Tabela 56).

Tabela 54: Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus dasatinibe

Medicamento	Custo	AVAQ	RCUI
Asciminibe	635.085	7,43	-
Dasatinibe	256.193	5,59	-
<i>Incremental</i>	378.892	1,84	206.114

AV, anos de vida. AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade. RCUI, razão de custo utilidade incremental. RCEI, razão de custo efetividade.

A Tabela 57 apresenta a divisão dos custos nos diversos estados de saúde. O custo de aquisição do asciminibe foi maior em comparação ao dasatinibe devido ao maior tempo de tratamento. O custo com tratamentos subsequentes foi maior para o dasatinibe, pois mais pacientes passaram para tratamentos subsequentes após a descontinuação do dasatinibe.

Tabela 55: Custo incremental por categoria de custos na comparação entre asciminibe versus dasatinibe

Parâmetro de custo	Asciminibe vs dasatinibe
Medicamentos	+ R\$ 393.406
Monitoramento	- R\$ 13
Eventos adversos	+ R\$ 498
Manejo da doença e progressão	- R\$ 3.087
TCTH	- R\$ 11.339
Fim de vida	- R\$ 574

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade univariada foi realizada variando os parâmetros dentro de um intervalo especificado ou na faixa de $\pm 10\%$. A Figura 40 apresenta o gráfico de tornado referente à análise de sensibilidade univariada para o RCUI. As utilidades de pacientes em tratamento e fora de tratamento e o custo do asciminibe foram os parâmetros mais sensíveis para o RCUI.

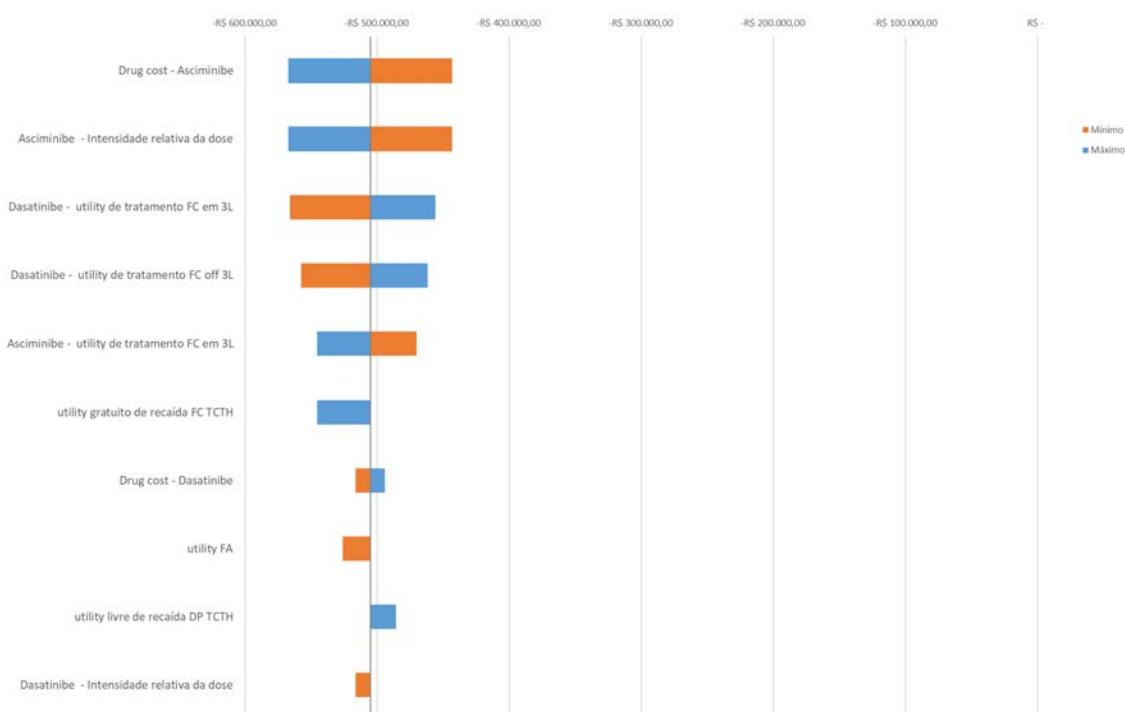


Figura 39: Diagrama de Tornado: asciminibe versus dasatinibe.

Fonte: elaboração própria

Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados resumidos da análise probabilística com 1000 iterações foram apresentados na Tabela 59. O asciminibe demonstrou ser mais dispendioso e mais eficaz em comparação ao dasatinibe. A Figura 41 apresenta o diagrama de dispersão para esta análise.

Tabela 56: Resultados da análise probabilística de asciminibe versus dasatinibe.

Medicamento	Custo	AVAQ	RCUI
Asciminibe	633.404	7,44	-
Dasatinibe	256.130	5,57	-
<i>Incremental</i>	377.273	1,87	201.224

AV, anos de vida. AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade. RCUI, razão de custo utilidade incremental.

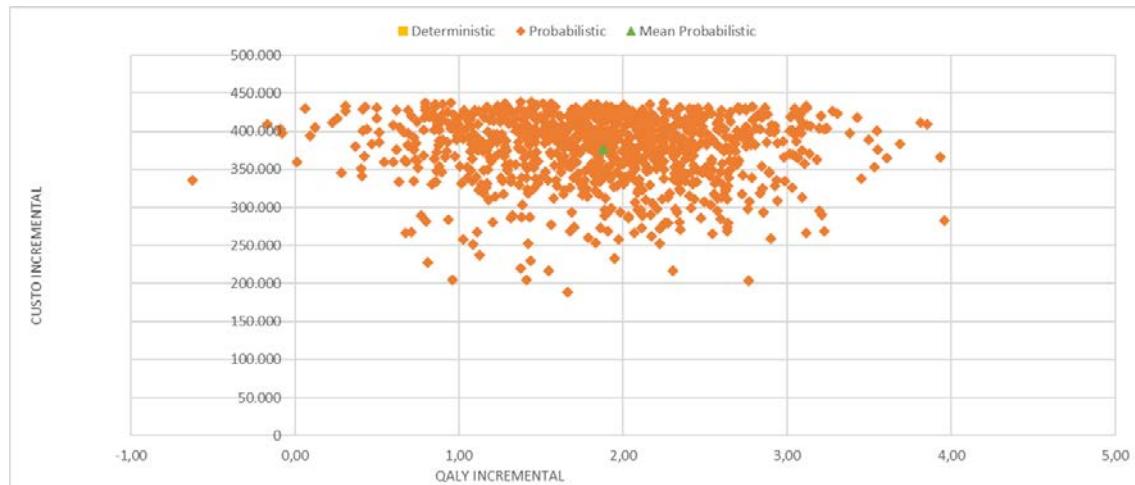


Figura 40: Diagrama de dispersão: asciminibe versus dasatinibe.

Fonte: elaboração própria

9. Impacto Orçamentário

9.1. Objetivo

Uma análise de impacto orçamentário (AIO) foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação de asciminibe no SUS pela CONITEC, no tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQs).

9.2. Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo que estima o número de pacientes adultos com LMC Ph+ que foram previamente tratados com ITQs e o investimento necessário para a inclusão de asciminibe no SUS. Essa análise está aninhada a análise de custo-utilidade apresentada no relatório econômico desta mesma submissão. Na análise de impacto orçamentário são considerados 2 cenários:

- Cenário atual (sem asciminibe): representa o momento atual, em que o asciminibe não está incorporado no SUS. Nesse cenário assume-se como premissa que o comparador (ITQs) possuem 100% de *Market share*.
- Cenário proposto (com asciminibe): com a incorporação do asciminibe, estima-se que este irá ganhar uma parcela do mercado dos ITQs. Para este cenário a curva de adoção do asciminibe está detalhada no item 2.3

A AIO foi desenvolvida seguindo as diretrizes brasileiras para análise de impacto orçamentário, bem como as Boas Práticas da ISPOR.(143, 144)

9.3. Métodos

9.3.1. População elegível

A população elegível foi estimada a partir do método de demanda aferida. A partir dos dados disponíveis para o procedimento 0304030120 QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EM FASE CRONICA - MARCADOR POSITIVO - 3^a LINHA no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DataSUS, foi possível estimar o número de pacientes elegíveis ao tratamento em terceira linha.

Entre os anos de 2014 e 2024, em média, 216 pacientes foram atendidos por ano por esse procedimento, conforme descrito na tabela abaixo:

Tabela 57: Número de pacientes a partir da análise do Sistema de Informações Ambulatoriais para o procedimento de terceira linha de tratamento

	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
N paciente	66	42	28	28	25	20	26	32	35	39	38	41	38	39	52	55	34
	1	2	1	5	3	5	2	4	3	4	7	5	0	3	7	6	6

Fonte: elaboração própria.

A partir destes dados, foi construída uma linha de tendência com uma equação da reta para estimar o número futuro de pacientes com LMC tratados em terceira linha.

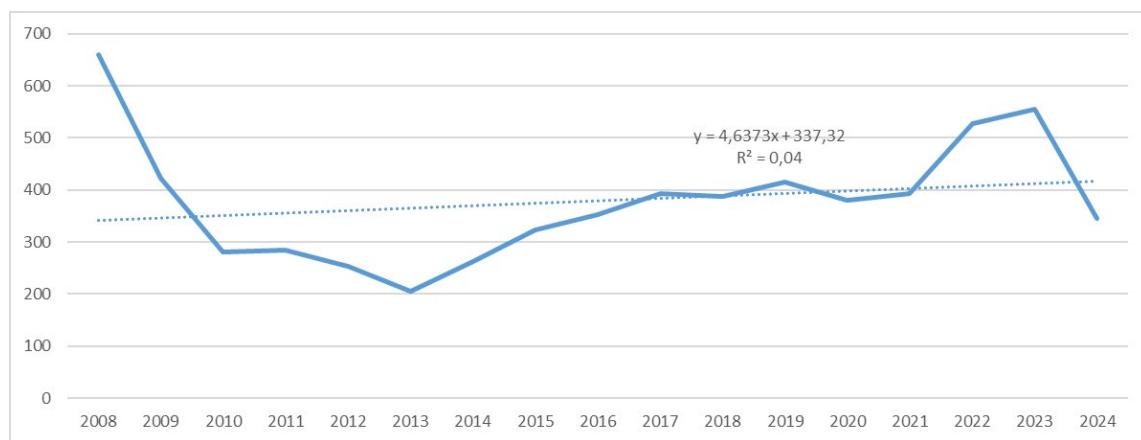


Figura 41: Número de pacientes estimado e equação da reta para estimativa de pacientes futuros.

Fonte: elaboração própria.

A partir da equação da reta, foi possível estimar o número de pacientes adultos com LMC tratados em terceira linha entre os anos de 2025 e 2029:

Tabela 58: estimativa de pacientes adultos tratados em terceira linha.

	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes	393	398	402	407	412

Fonte: elaboração própria.

9.3.2. Parâmetros clínicos

Todos os parâmetros clínicos de eficácia e segurança utilizados na ACU foram também aplicados a esta AIO, considerando o horizonte temporal de 5 anos.

A duração do tratamento e taxas de resposta foram extraídas do ASCEMBL para asciminibe e bosutinibe(45) e da *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) de Atallah et al.(110) para nilotinibe, dasatinibe e ponatinibe. As estimativas de sobrevida e transição para TCTH foram extraídas da mesma análise utilizada na ACU. Os eventos adversos foram extraídos do ASCEMBL para asciminibe e bosutinibe(45) e dos estudos individuais para ponatinibe, nilotinibe, dasatinibe.(110)

9.3.3. Taxas de difusão

No cenário atual, considerou-se que asciminibe teria uma participação de mercado de 0% e os outros produtos (nilotinibe, dasatinibe e ponatinibe) dividiriam o mercado em diferentes proporções. A proporção de participação de mercado do ponatinibe está em linha com o relatório de recomendação desta tecnologia (125).

Tabela 59: Taxas de difusão no cenário atual.

Medicamento	Ano 1 (2025)	Ano 2 (2026)	Ano 3 (2027)	Ano 4 (2028)	Ano 5 (2029)
Asciminibe	0%	0%	0%	0%	0%
Ponatinibe	10%	15%	30%	35%	40%
Nilotinibe	45%	43%	35%	33%	30%
Dasatinibe	45%	43%	35%	33%	30%

Fonte: elaboração própria.

A partir da incorporação de asciminibe, no cenário projetado, considerou-se uma adoção progressiva, iniciando em 10% no primeiro ano até 50% no quinto. As taxas estão demonstradas na Tabela 67.

Tabela 60: Taxas de difusão no cenário projetado.

Medicamento	Ano 1 (2025)	Ano 2 (2026)	Ano 3 (2027)	Ano 4 (2028)	Ano 5 (2029)
Asciminibe	10%	20%	30%	40%	50%
Ponatinibe	10%	15%	30%	35%	40%
Nilotinibe	40%	33%	20%	13%	5%
Dasatinibe	40%	33%	20%	13%	5%

Fonte: elaboração própria.

9.3.4. Uso de recusos e custos

As seguintes categorias de custos estão incluídas no caso base da AIO, conforme utilizadas na ACU (ver Seção 8.9):

- Tratamento medicamentoso;
- TCTH;
- Monitoramento;
- Manejo da doença;
- Eventos adversos; e
- Fim de vida.

Os custos aplicados à AIO, por medicamento e estado de saúde, estão descritos na Tabela 68.

Tabela 61: Custos por medicamento e estado de saúde aplicados à AIO.

Medicamento/Estado de Saúde	Ano 1 (2025)	Ano 2 (2026)	Ano 3 (2027)	Ano 4 (2028)	Ano 5 (2029)
Asciminibe*					
FC em tratamento	R\$ 110.162,51	R\$ 62.836,17	R\$ 36.008,34	R\$ 20.634,62	R\$ 11.824,69
FC fora do tratamento	R\$ 1.011,40	R\$ 2.446,44	R\$ 3.077,50	R\$ 3.267,42	R\$ 3.222,16
Fase acelerada	R\$ 11,12	R\$ 32,23	R\$ 48,96	R\$ 61,97	R\$ 71,84
Crise blástica	R\$ 273,35	R\$ 796,45	R\$ 1.216,89	R\$ 1.549,54	R\$ 1.807,38
TCTH	R\$ 24.880,98	R\$ 16.095,09	R\$ 9.355,98	R\$ 5.479,88	R\$ 3.245,87
Morte	R\$ 201,96	R\$ 219,02	R\$ 203,90	R\$ 184,76	R\$ 165,66
Total por ano	R\$ 136.541,32	R\$ 82.425,41	R\$ 49.911,56	R\$ 31.178,19	R\$ 20.337,61
Nilotinibe					
FC em tratamento	R\$ 29.548,22	R\$ 16.559,53	R\$ 9.497,14	R\$ 5.446,75	R\$ 3.123,79
FC fora do tratamento	R\$ 503,21	R\$ 1.254,49	R\$ 1.612,58	R\$ 1.735,26	R\$ 1.726,49
Fase acelerada	R\$ 675,08	R\$ 1.562,65	R\$ 1.888,14	R\$ 1.936,63	R\$ 1.849,45
Crise blástica	R\$ 124,75	R\$ 358,44	R\$ 539,16	R\$ 675,64	R\$ 775,35
TCTH	R\$ 33.502,35	R\$ 20.880,78	R\$ 11.649,96	R\$ 6.474,19	R\$ 3.539,89
Morte	R\$ 264,11	R\$ 285,68	R\$ 261,55	R\$ 232,71	R\$ 204,94
Total por ano	R\$ 64.617,71	R\$ 40.901,57	R\$ 25.448,52	R\$ 16.501,18	R\$ 11.219,90
Dasatinibe					
FC em tratamento	R\$ 26.263,70	R\$ 16.728,37	R\$ 10.659,93	R\$ 6.792,89	R\$ 4.328,68
FC fora do tratamento	R\$ 290,23	R\$ 816,50	R\$ 1.160,12	R\$ 1.347,52	R\$ 1.422,38
Fase acelerada	R\$ 675,08	R\$ 1.562,65	R\$ 1.888,14	R\$ 1.936,63	R\$ 1.849,45
Crise blástica	R\$ 124,75	R\$ 358,44	R\$ 539,16	R\$ 675,64	R\$ 775,35
TCTH	R\$ 29.310,30	R\$ 19.560,47	R\$ 11.807,40	R\$ 7.147,33	R\$ 4.297,36
Morte	R\$ 261,94	R\$ 281,20	R\$ 258,05	R\$ 230,74	R\$ 204,20
Total por ano	R\$ 56.926,00	R\$ 39.307,64	R\$ 26.312,79	R\$ 18.130,75	R\$ 12.877,41
Ponatinibe					
FC em tratamento	R\$ 104.331,88	R\$ 58.789,09	R\$ 33.716,43	R\$ 19.336,88	R\$ 11.089,99
FC fora do tratamento	R\$ 1.006,90	R\$ 2.434,89	R\$ 3.061,65	R\$ 3.248,78	R\$ 3.201,62

Medicamento/Estado de Saúde	Ano 1 (2025)	Ano 2 (2026)	Ano 3 (2027)	Ano 4 (2028)	Ano 5 (2029)
Fase acelerada	R\$ 11,53	R\$ 33,39	R\$ 50,65	R\$ 64,05	R\$ 74,18
Crise blástica	R\$ 270,29	R\$ 786,54	R\$ 1.200,04	R\$ 1.525,89	R\$ 1.777,23
TCTH	R\$ 24.852,62	R\$ 16.089,02	R\$ 9.359,59	R\$ 5.485,71	R\$ 3.251,04
Morte	R\$ 205,89	R\$ 222,72	R\$ 207,08	R\$ 187,49	R\$ 167,99
Total por ano	R\$ 130.679,10	R\$ 78.355,64	R\$ 47.595,44	R\$ 29.848,81	R\$ 19.562,05

*custos comparação com ponatinibe usados como referência. FC: fase crônica; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

9.3.5. Análise de sensibilidade

Foi conduzida uma análise de sensibilidade para testar a influência da variabilidade dos parâmetros utilizados no caso base e nas análises de cenário. Os parâmetros adotados para estimativa da população elegível foram variados em $\pm 20\%$ em todos os cenários avaliados.

9.4. Resultados

Os resultados da AIO estão apresentados na Tabela 69. Como resultado da análise, no primeiro ano, o impacto orçamentário foi de R\$ 2.977.740 e de R\$ 642.520 no último ano de análise, totalizando em cinco anos o valor de R\$ 7.208.036.

Tabela 62: Impacto orçamentário (caso-base)

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029
Asciminibe	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Nilotinibe	R\$ 5.135.689	R\$ 3.177.386	R\$ 2.086.082	R\$ 1.531.470	R\$ 1.246.770
Dasatinibe	R\$ 11.427.642	R\$ 7.370.756	R\$ 4.677.952	R\$ 3.134.578	R\$ 2.218.324
Ponatinibe	R\$ 10.067.363	R\$ 7.072.523	R\$ 4.816.642	R\$ 3.409.874	R\$ 2.502.000
Total	R\$ 26.630.695	R\$ 17.620.665	R\$ 11.580.676	R\$ 8.075.922	R\$ 5.967.094
Cenário projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Asciminibe	R\$ 5.366.074	R\$ 3.375.860	R\$ 2.207.799	R\$ 1.647.208	R\$ 1.396.544
Nilotinibe	R\$ 5.135.689	R\$ 3.177.386	R\$ 2.086.082	R\$ 1.531.470	R\$ 1.246.770
Dasatinibe	R\$ 10.157.904	R\$ 6.534.731	R\$ 4.118.667	R\$ 2.708.447	R\$ 1.852.659
Ponatinibe	R\$ 8.948.767	R\$ 6.271.665	R\$ 4.245.786	R\$ 2.959.937	R\$ 2.113.641
Total	R\$ 29.608.434	R\$ 19.359.642	R\$ 12.658.335	R\$ 8.847.062	R\$ 6.609.615
Impacto orçamentário	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	R\$ 26.630.695	R\$ 17.620.665	R\$ 11.580.676	R\$ 8.075.922	R\$ 5.967.094
Cenário projetado	R\$ 29.608.434	R\$ 19.359.642	R\$ 12.658.335	R\$ 8.847.062	R\$ 6.609.615
Total	R\$ 2.977.740	R\$ 1.738.977	R\$ 1.077.659	R\$ 771.140	R\$ 642.520

Fonte: elaboração própria.

9.4.1.1. Análise de sensibilidade

Os resultados da análise de sensibilidade demonstram que os parâmetros mais sensíveis ao impacto incremental acumulado são, nessa ordem, o total de pacientes em fase crônica, proporção de pacientes que trocam para ITQ de 3^a geração e prevalência estimada de LMC. Essa análise permitiu verificar que o impacto incremental acumulado de 5 anos pode variar de R\$ 4,1 milhões a R\$ 10,3 milhões.

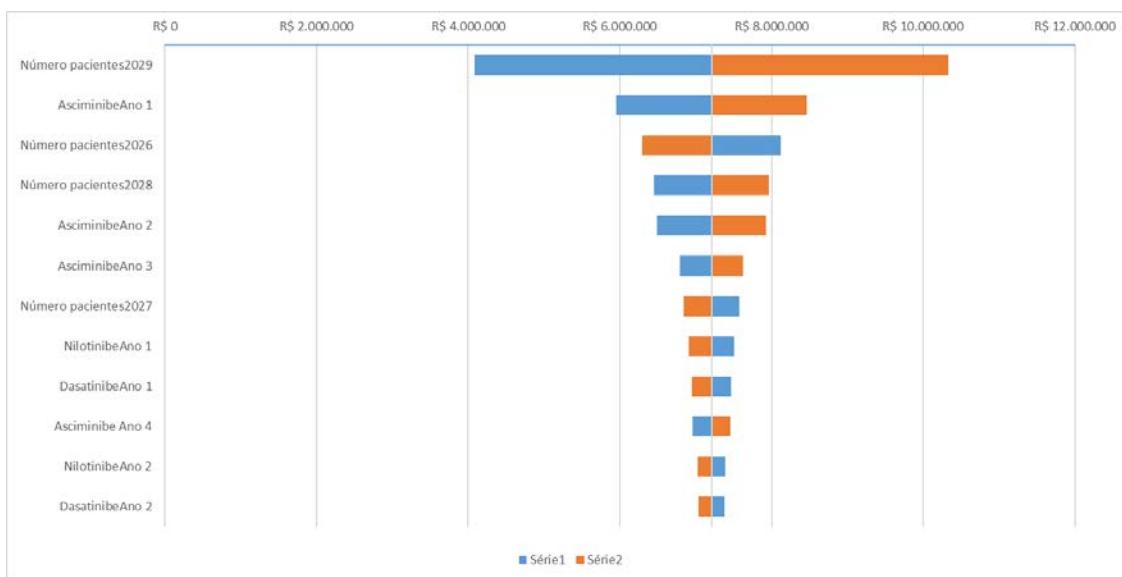


Figura 42: Número de pacientes estimado e equação da reta para estimativa de pacientes futuros.

Fonte: elaboração própria.

9.4.2. Discussão

O modelo econômico apresentado na presente submissão foi desenvolvido para avaliar a custo-utilidade de asciminibe em comparação com outros três tratamentos (ponatinibe, dasatinibe e nilotinibe) para tratamento de pacientes com LMC em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs. O modelo usou uma abordagem de sobrevida partionada para capturar diferenças relevantes nos custos e desfechos entre as estratégias de tratamento.

Esse modelo possui pontos fortes que merecem serem destacados. Ele foi desenvolvido com base em métodos bem estabelecidos e usados em submissões internacionais para mesma indicação. A abordagem de sobrevida partionada é comumente usada em modelos de oncológica e foi aprovada por várias agências de ATS. Essa é a mesma abordagem de modelagem que foi usada no modelo que baseou a submissão de ponatinibe para inclusão no NICE, e semelhante a utilizada para incorporação no sistema brasileiro. Outro ponto forte refere-se ao uso de taxa de resposta molecular como *proxy* para estimativas de curvas de sobrevida livre de progressão da doença. Essa escolha foi baseada no fato de a taxa de resposta molecular demonstra maior correlação entre a sobrevida global e a resposta do tratamento (18). De acordo com Hehlmann et al., pacientes que atingem respostas mais profundas (como RMM) possuem uma maior chance de sobrevida global em oito anos (18). Além disso, a escolha das utilidades vai de encontro ao visto na literatura e ajustado para população brasileira a fim de deixar esse parâmetro mais representativo à submissão no sistema brasileiro.

Dessa forma, a presente análise demonstrou que o asciminibe foi mais efetivo e mais custoso que o comparador ponatinibe, recentemente incorporado ao SUS para indicação de tratamento de pacientes adultos com LMC em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs, apresentado, com uma RCUI calculada de R\$ 109.711 por AVAQ ganho. Com esse resultado, asciminibe se posiciona dentro do limiar de custo-efetividade de R\$ 120 mil por AVAQ estabelecido pelo Ministério da Saúde (145). Assim, asciminibe se mostra uma opção eficaz, segura e custo-efetiva no tratamento de pacientes no cenário desta submissão quando comparado ao ponatinibe.

Quando comparado com ITQs de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe), asciminibe se mostrou mais efetivo e mais custoso (RCUI de R\$ 189.999 e R\$ 206.114, respectivamente). É importante destacar que em todas as comparações, o asciminibe se mostrou mais tolerável, seguro e efetivo para tratamento de pacientes com LMC em fase crônica.

Digno de nota, nilotinibe e dasatinibe permanecem como inibidores da tirosina-quinase (ITQs) de segunda geração, amplamente utilizados na prática clínica. No entanto, com a recente aprovação de ponatinibe para uso na terceira linha de tratamento, este passa a ser o comparador mais adequado para asciminibe. Nesse contexto, a análise evidenciou que asciminibe apresenta superioridade em termos de efetividade e maior custo quando comparado ao ponatinibe, reforçando sua vantagem terapêutica e econômica nesta linha de tratamento.

Portanto, do ponto de vista econômico, a inclusão de asciminibe representa uma alocação mais eficiente de recursos em comparação com o principal tratamento já incluídos no sistema de saúde para essa população.

O impacto orçamentário da incorporação de asciminibe, no caso-base, indicou um incremento de R\$ 2.977.740 no primeiro ano de análise, com um impacto orçamentário acumulado de R\$ 7,2 milhões em 5 anos (impacto orçamentário médio anual de R\$ 1,4 milhão) para uma curva de adoção de asciminibe de 10% a 50% em 5 anos. Todos esses valores são significativamente menores do que os resultados do impacto orçamentário que apoiou a incorporação do ponatinibe, conforme será apresentado a seguir, o qual indicou um aumento de custos de R\$ 29,9 milhões acumulados em 5 anos (impacto orçamentário médio anual de R\$ 5,9 milhões).

10. Conclusão

Conforme descrito no dossiê clínico, existe um prognóstico desfavorável e uma necessidade de tratamento não atendida para pacientes com (LMC Ph+), em fase crônica, para pacientes adultos previamente tratados com dois ou mais ITQs. O ponatinibe, ITQ de terceira geração que recentemente foi aprovado para incorporação ao SUS, possui importantes considerações de segurança em relação a eventos oclusivos arteriais relacionados ao tratamento (EOAs), que se tornaram comuns nos estudos PACE e OPTIC de acordo com o tempo de tratamento dos pacientes. A preocupação com os eventos adversos levou a realização de uma análise posterior não prevista em protocolo (*post-hoc*), que reajustou os dados, mantendo ainda cerca de 20% dos pacientes EOA graves. Em contrapartida, o asciminibe oferece um tratamento baseado em evidências, tolerável, seguro e eficaz com mecanismo de ação diferente de todos os demais ITQs apresentando baixo risco de eventos cardiovasculares. Ainda, destaca-se que o asciminibe é o único ITQ cuja eficácia e segurança foram avaliadas em um ensaio clínico randomizado de fase 3, controlado com outro ITQ especificamente para pacientes previamente tratados com dois ou mais ITQs.

Do ponto de vista econômico, a inclusão de asciminibe gera uma alocação mais eficiente de recursos em comparação com os outros agentes, onde asciminibe se demonstrou custo-efetivo em comparação com o ponatinibe permanecendo dentro do limiar de custo-efetividade. Além disso, o impacto orçamentário resultante foi significativamente menor do que o previsto no dossiê de incorporação do ponatinibe, o que a torna uma opção mais atraente para os prestadores de serviços de saúde.

A inclusão de asciminibe para o tratamento de pacientes com LMC Ph+ em fase crônica, para pacientes adultos previamente tratados com dois ou mais ITQs não apenas atenderia a uma importante necessidade ainda não atendida desses pacientes, mas também proporcionaria uma alternativa de tratamento econômica com um impacto mais favorável ao orçamento da saúde.

11. Referências

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE; SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 01 DE MARÇO DE 2021: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. 2021.
2. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009;114(20):4361-8.
3. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, Begna KH, Berman E, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024.
4. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.
5. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031-41.
6. Hochhaus A, Boquimpani C, Rea D, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. Efficacy and safety results from ASCEMBL, a multicenter, open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib (BOS) in patients (Pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) previously treated with ≥2 tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *Blood*. 2020;136.
7. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709.
8. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for patients: Chronic Myeloid Leukemia. Plymouth Meeting, PA: NCCN. 2023:66.
10. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer.Net. 2018. Leukemia - Chronic Myeloid - CML: Phases.
11. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981-7.
12. Clarke CJ, Holyoake TL. Preclinical approaches in chronic myeloid leukemia: from cells to systems. *Experimental Hematology*. 2017;47:13-23.
13. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
14. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. p. 120.

15. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Leukemia - Chronic Myeloid - CML. *Cancer.Net*.
16. Neves WBd, Brito AMD, Vasconcelos AP, Melo FCdBC, Melo RAM. Incidence and spatial distribution of Chronic Myeloid Leukemia by regions of economic development in the state of Pernambuco, Brazil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2019;41.
17. 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.
18. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):415-23.
19. (DataSUS) MdS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS 2025 [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>].
20. Hehlmann R, Lauseker M, Saußele S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398-406.
21. 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.
22. SPRYCEL (dasatinib) [Bula]. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. 2023.
23. Tasigna (nilotinib) [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S.A. 2021.
24. Bosulif (bosutinib) [Bula]. São Paulo: Pfizer Brasil Ltda. 2023.
25. Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, Gjertsen BT, Brümmendorf TH, Smith BD, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia*. 2020;34(8):2125-37.
26. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):44.
27. Scemblix (cloridrato de asciminibe) [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S.A. 2023.
28. Iclusig (cloridrato de ponatinib) [Bula]. Vargem Grande Paulista, SP: Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda. 2022.
29. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-96.
30. Cortes JE, Lomaia E, Turkina A, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Interim analysis (IA) of OPTIC: A dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):7502-.
31. Molica M, Scalzulli E, Colafogli G, Foà R, Breccia M. Insights into the optimal use of ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719826444.

32. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Breccia M. Dose Optimization of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A New Therapeutic Challenge. *J Clin Med.* 2021;10(3).
33. Negi H, Agrawal R, Vieira J, Ryan J, Thakur D, Viana R. PCN231 Humanistic and Economic Burden in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Â– A Review of the Literature. *Value in Health.* 2021;24:S63.
34. Zaleta AK, Miller MF, Olson JS, Yuen EYN, LeBlanc TW, Cole CE, et al. Symptom Burden, Perceived Control, and Quality of Life Among Patients Living With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(8):1087-95.
35. Lin Q, Mao L, Shao L, Zhu L, Han Q, Zhu H, et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Oncol.* 2020;10:580759.
36. Ou Z, Yu D, Liang Y, He W, Li Y, Zhang M, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the trends in death and disability-adjusted life years of leukemia from 1990 to 2017. *Cancer Commun (Lond).* 2020;40(11):598-610.
37. Hehlmann R, Saußele S, Voskanyan A, Silver RT. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29(3):295-307.
38. Medeiros GRO, Funke VAM, Lima ACM, Mion ALV, Menezes I, Setubal DC, et al. The Role of Molecular or Cytogenetic Response as a Favorable Prognostic Factor Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(6):597.e1-e8.
39. Vargas D, David C, Horvath J, Silva T, Pereira M, Rigoni L, et al. O uso do microcusteio na análise econômica do TCTH alogênico no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* 2021;13(2):166-74.
40. Atallah E, Mauro MJ, Hochhaus A, Boquimpani C, Minami Y, Maheshwari VK, 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.* 2023;149(9):6247-62.
41. Ribeiro BF, Miranda EC, Albuquerque DM, Delamain MT, Oliveira-Duarte G, Almeida MH, et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors--a single center experience. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(8):550-5.
42. Argani IL, Centrone R, Sapelli J, Duarte GO, Alves A, Souza CA, et al. ANÁLISE RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM FALHA DE TRATAMENTO A DOIS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2022;44:S228-S9.
43. Januzzi JL, Garasic JM, Kasner SE, McDonald V, Petrie MC, Seltzer J, et al. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):1.
44. Jain P, Kantarjian H, Jabbour E, Gonzalez GN, Borthakur G, Pemmaraju N, et al. Ponatinib as first-line treatment for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2015;2(9):e376-83.
45. 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 ASCEMBL. *Leukemia.* 2023;37(3):617-26.

46. Hochhaus A, Kim DW, Cortes J, Sasaki K, Mauro M, Hughes TP, et al. With up to 8 Years of Therapy, Asciminib (ASC) Monotherapy Demonstrated Continued Favorable Efficacy, Safety, and Tolerability in Patients (Pts) with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP) without the T315I Mutation: Final Results from the Phase 1 X2101 Study. *Blood*. 2023;142:450.
47. Choi EJ. Asciminib: the first-in-class allosteric inhibitor of BCR::ABL1 kinase. *Blood Res*. 2023;58(S1):S29-s36.
48. Rea D, Mauro MJ, Hochhaus A, Boquimpani C, Lomaia E, Voloshin S, et al. Efficacy and safety results from ASCEMBL, a phase 3 study of asciminib versus bosutinib (BOS) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs): Week 96 update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16).
49. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistroni V, Perini P, Marega M, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):469-71.
50. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315-26.
51. Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, Buonamici S, Cotesta S, Cowan-Jacob SW, et al. Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. *J Med Chem*. 2018;61(18):8120-35.
52. Iacob RE, Zhang J, Gray NS, Engen JR. Allosteric interactions between the myristate- and ATP-site of the Abl kinase. *PLoS One*. 2011;6(1):e15929.
53. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020;98:106458.
54. Knight JD, Qian B, Baker D, Kothary R. Conservation, variability and the modeling of active protein kinases. *PLoS One*. 2007;2(10):e982.
55. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-7.
56. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401-12.
57. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008;26(1):127-32.
58. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2351-61.
59. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Manchester, UK: NICE. 2022. p. 19.
60. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH

- Reimbursement Recommendation Asciminib (Scemblix). Can J Health Technol. 2022 [Available from: <https://www.cda-amc.ca/asciminib>].
61. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). 7.09 ASCIMINIB, Tablet 20 mg, Tablet 40 mg, Scemblix®. Canberra, AU: PBAC. 2022. p. 40.
62. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). 5.02 ASCIMINIB, Tablet 20 mg, Tablet 40 mg, Scemblix®. Canberra, AU: PBAC. 2022. p. 46.
63. Scottish Medicines Consortium (SMC). asciminib 20mg and 40mg film-coated tablets (Scemblix®). Glasgow, GB: SMC. 2022. p. 14.
64. Haute Autorité de Santé (HAS). SCEMBLIX (asciminib) - Leucémie myéloïde chronique 2022 [Available from: https://www.has-sante.fr/cms/p_3396012/en/scemblix-asciminib-leucemie-myeloide-chronique].
65. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG). [G22-32] Asciminib (chronische myeloische Leukämie) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V 2023 [Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/g22-32.html>].
66. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Benefit evaluation procedure for the active ingredient asciminib (chronic myeloid leukemia, Ph+, after ≥ 2 pre-therapies) 2023 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/884/#english>].
67. Suplementar ANDS. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - Anexo II: Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar 2024 [Available from: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/Anex0II_DUT2021_RN465.2021_RN627.2025.pdf].
68. (ANS) ANDSS. Deliberações da 591ª Reunião da Diretoria Colegiada 2023 [Available from: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/deliberacoes-da-591a-reuniao-da-diretoria-colegiada>].
69. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023): Cochrane; 2023. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
70. 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.
71. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
72. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):210.
73. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.

74. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
75. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]: McMaster University and Evidence Prime; 2024 [Available from: gradepro.org].
76. Réa D, Boquimpani C, Mauro MJ, Minami Y, Allepuz A, Maheshwari VK, et al. 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. *Leukemia*. 2023;37(5):1060-7.
77. Mauro M, Minami Y, Hochhaus A, Lomaia E, Voloshin S, Turkina A, et al. Sustained Efficacy and Safety with Asciminib (ASC) after Almost 4 Years of Median Follow-up from Ascembl, a Phase 3 Study of ASC Vs Bosutinib (BOS) in Patients (Pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) after ≥ 2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): An End of Study Treatment (EOS Tx) Update, Including Results from Switch Population. *Blood*. 2023;142:4536.
78. Atallah E, Saini L, Maegawa R, Rajput T, Corbin R, Viana R. Therapy for patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors: a systematic literature review. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2023;14.
79. Garcia-Gutierrez V, Huang F, Ashaye A, Dalal M, Laliman-Khara V, Breccia M, et al. Ponatinib vs. asciminib in post-second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic-phase chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison. *Front Oncol*. 2024;14:1455378.
80. Atallah EL, Wei D, Latremouille-Viau D, Rossi C, Damon A, Ferreira G, et al. Real-World Evaluation of Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Asciminib in US Clinical Practice. *Blood*. 2023;142:1809.
81. Breccia M, Rossi AVR, Martino B, Abruzzese E, Annunziata M, Binotto G, et al. ASCIMINIB ITALIAN MANAGED ACCESS PROGRAM: EFFICACY PROFILE IN HEAVILY PRE-TREATED CML PATIENTS. *HemaSphere*. 2022;6:1163-4.
82. Chee LCY, Lee N, Grigg A, Chen M, Schwarer A, Szer J, et al. Clinical Outcomes of Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Patients on Asciminib through the Managed Access Program (MAP) in Australia. *Blood*. 2022;140:6800-2.
83. Turkina A, Kuzmina EA, Lomaia E, Morozova E, Shukhov OA, Petrova AN, et al. Two-Year Updated Results of Asciminib Managed-Access Program (MAP) in Russia. *Blood*. 2022;140:9654-5.
84. Milojkovic D, Blijlevens N, Kwong YL, Zaidi U, Castagnetti F, Gallipoli P, et al. Real-World Effectiveness of Asciminib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Harboring the T315I Mutation: A Global Chart Review Study of Patients Treated in the Asciminib Managed Access Program (MAP). *Blood*. 2023;142:4541.
85. Mukherjee S, Chen CC, Gorritz M, Sadek I, Iorga S, Zhou Z, et al. Real-World Usage of Asciminib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP) in the United States (US) Using a Large Claims Database. *Blood*. 2022;140:13297-8.
86. Pérez-Lamas L, Luna A, Boque C, Giraldo P, Xicoy B, Casado LF, et al. Asciminib in Real-Life Clinical Practice, Safety and Efficacy Profile in Chronic Myeloid Leukemia Pretreated Patients. *Blood*. 2021;138:2563.

87. Shukhov O, Turkina A, Lomaia E, Morozova E, Petrova A, Chitanava T, et al. ASCIMINIB MANAGED-ACCESS PROGRAM (MAP) IN RUSSIA. *HemaSphere*. 2022;6:1175-6.
88. Kuzmina E, Chelysheva E, Lomaia E, Morozova EV, Shukhov O, Petrova A, et al. The Updated Results of Asciminib Managed-Access Program (MAP) in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Russia. *Blood*. 2023;142:1803.
89. Atallah EL, Wei D, Latremouille-Viau D, Rossi C, Damon A, Ferreira G, et al. CML-317 Asciminib After Two or More Prior Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: Real-World Evaluation of Treatment Patterns and Clinical Outcomes in US Clinical Practice. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2024;24:S367-S8.
90. Pérez-Lamas L, Luna A, Boque C, Xicoy B, Giraldo P, Pérez López R, et al. Toxicity of Asciminib in Real Clinical Practice: Analysis of Side Effects and Cross-Toxicity with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancers*. 2023;15(4).
91. Khadadah FM, Cerquozzi S, Olney HJ, Fraga C, Dudebout J, Xenocostas A, et al. Canadian real-world experience of asciminib treatment in heavily pre-treated chronic myeloid leukemia (CML) patients who failed multiple lines of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Leukemia Research*. 2023;133.
92. Luna A, Pérez-Lamas L, Boque C, Giraldo P, Xicoy B, Ruiz Nuño C, et al. Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pretreated patients with chronic myeloid leukemia. *Annals of Hematology*. 2022;101(10):2263-70.
93. Shacham-Abulafia A, Volcheck Y, Ellis M, Shapira S, Tavor S, Gourevitch A, et al. Asciminib in Advanced-Line Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Eur J Haematol*. 2025;114(2):258-63.
94. Kockerols CCB, Janssen JJWM, Blijlevens NMA, Klein SK, van Hussen-Daenen LGM, van Gorkom GGY, et al. Treatment patterns and clinical outcomes of asciminib in a real-world multiresistant chronic myeloid leukemia patient population. *Haematologica*. 2023;108(1):240-4.
95. Luna A, Pérez-Lamas L, Boque C, Giraldo P, Xicoy B, Ruiz Nuño C, et al. Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pretreated patients with chronic myeloid leukemia. *Annals of Hematology*. 2022;101(10):2263-70.
96. Phillip DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-11.
97. Phillip DM, Ades T, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. *NICE Decision Support Unit*. 2016;18:81.
98. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010;24(7):1299-301.
99. Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(3):399-403.
100. Tan J, Xue M, Pan J, Cen J, Qi X, Liu P, et al. Responses to Dasatinib as a Second- and Third-Line Tyrosine Kinase Inhibitor in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia Patients. *Acta Haematol*. 2019;142(2):79-86.

101. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*. 2010;116(25):5497-500.
102. Kahale LA, Khamis AM, Diab B, Chang Y, Lopes LC, Agarwal A, et al. Potential impact of missing outcome data on treatment effects in systematic reviews: imputation study. *Bmj*. 2020;370:m2898.
103. Pagnano KBB, Siqueira IA, Campos G, Guerrero NCR, Camargo JF, Duarte GO, et al. Asciminibe Em Pacientes Com Leucemia Mieloide CrÔnica Que Falharam Com Dois Ou Mais Inibidores De Tirosina Quinase – ExperiÊncia Do Programa De Uso Compassivo No Brasil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2024;46:S507-S8.
104. Perusini et al. PROPENSITY SCORE MATCHING ANALYSIS COMPARING ASCIMINIB VERSUS PONATINIB FOR ITS TREATMENT OUTOMES IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS: EHA 2024; 2024 [cited 2025. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2024-eha2024-congress/420789/maria.agustina.perusini.propensity.score.matching.analysis.comparing.asciminib.html>.
105. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. *Value in Health*. 2012;15(6):940-7.
106. Hochhaus A, Wang J, Kim DW, Kim DDH, Mayer J, Goh YT, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2024;391(10):885-98.
107. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-12.
108. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim DW, Schafhausen P, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206-14.
109. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Technology appraisal guidance TA813 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta813>.
110. Atallah E, Mauro MJ, Hochhaus A, Boquimpani C, Minami Y, Maheshwari VK, 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. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(9):6247-62.
111. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [2:[Available from: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf&ved=2ahUKEwidI8Ly6qSKAxW0rJUCHd4THJQQFnoECBYQAQ&usg=AOvVaw3g8w98re3J8CnRisugraAI.
112. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Acessado em novembro/2024.
113. BRASIL. Ponatinibe para o tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda

geração: recomendação final de incorporação. 21ª Reunião Extraordinária Conitec. 2024. Disponível em : https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/reunião_conitec/2024/pauta-da-21a-reunião-extraordinária-comitê-de-medicamentos.

114. Brasil. Ministério da Saúde. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. PORTARIA CONJUNTA No 04, DE 01 DE MARÇO DE 2021. . 2021. [
115. McKenzie SA, Harview CL, Truong AK, Grogan TR, Shi VY, Bennett RG, et al. Physical symptoms and psychosocial problems associated with hidradenitis suppurativa: correlation with Hurley stage. *Dermatol Online J*. 2020;26(9).
116. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Asciminib (Scemblix). CADTH Reimbursement Review. Volume 2. Issue 11 2022 [Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0275-Scemblix.pdf&ved=2ahUKEwjuvbu7KSKAxXIq5UCHa9gOtIQFnoECB0QAQ&usg=AOvVaw1MhQjXBAYIK6kmZWeHpYEH>].
117. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. Technology appraisal guidance TA451 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451>].
118. Shah NP, Kim DW, Kantarjian HM, Rousselot P, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Dasatinib 50 mg or 70 mg BID compared to 100 mg or 140 mg QD in patients with CML in chronic phase (CP) who are resistant or intolerant to imatinib: One-year results of CA180034. *J Clin Oncol*. 2018;36(18_suppl):7004.
119. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010;24(7):1299-301.
120. Rossi AR, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(3):399-403.
121. Tan J, Xue M, Pan J, Cen J, Qi X, Liu P, et al. Responses to dasatinib as a second- and third-line tyrosine kinase inhibitor in chronic phase chronic myeloid leukaemia patients. *Acta Haematol*. 2019;142(2):79-86.
122. Boquimpani C, Pagnano K, Centrone R, de Oliveira D, Kashiura D, Hamerschlak N. HSD80 How are we treating our patients? An experts' panel perspective from Brazilian Healthcare System on treatment access for Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML). *Value Health*. 2023;26(6).
123. Jabbour E, Cortes J, Santos FP, Jones D, O'Brien S, Rondon G, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*. 2011;117(13):3641-7.
124. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
125. SUS CNIdTn. Relatório de recomendação nº 960 - Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração 2024 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/reunião_conitec/2024/pauta-da-21a-reunião-extraordinária-comitê-de-medicamentos].

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-960-ponatinibe>.

126. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162.
127. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for treating imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance TA425 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta425>].
128. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:50.
129. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
130. Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P, Xiang CQ, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):193.
131. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health*. 2010;13(1):103-11.
132. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Portaria Conjunta nº 04, de 01 de março de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto 2021 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210318_portal_portaria_conjunta-pcdt_lmc_adulto.pdf/view].
133. BRASIL. Dasatinibe. Contrato administrativo Nº 220/2024. Processo nº 25000.004755/2023-17. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2024/contrato-no-220-2024-processo-no-25000-004755-2023-17/contrato-no-220.2024>.
134. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021;138(21):2042-50.
135. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>].
136. HEMOPE. Protocolo de Tratamento de Doenças Hematológicas. Leucemia Mieloide Aguda Exceto LMA-M3. Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco. 2015;.
137. Hospital Erasto Gaertner. Protocolo HiDAC [Internet]. 2024 [citado 3 de abril de 2024]. Disponível em:
<https://guiafarmaco.erastogaertner.com.br/antineoplasicos/protocolos/140>.
138. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Principais resultados - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9050-pesquisa-de-orcamntos->].

139. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>].
140. Wolosker N, da Silva MFA, Portugal MFC, Stabellini N, Zerati AE, Szlejf C, et al. Epidemiological analysis of lower limb revascularization for peripheral arterial disease over 12 years on the public healthcare system in Brazil. *J Vasc Bras.* 2022;21:e20210215.
141. Vargas D, David C, Horvath J, Silva T, Pereira M, Rigoni L, et al. The use of micro-costing in an economic analysis of allogeneic HSCT in Brazil. *J Bras Econ Saúde.* 2021;13(2):166-74.
142. Soares LGL, Gomes RV, Japiassu AM. Trends in health-care utilization at the end of life among patients with hematologic malignancies in a middle-income country: challenges and opportunities in Brazil. *Am J Hosp Palliat Care.* 2019;36(9):775-9.
143. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices - budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10(5):336-47.
144. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil2014.
145. Saúde Md. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS 2022 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf].
146. Atallah E, Jadhav K, Kangappaden T, Damon A, Samjoo I, Wei D, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs) of Asciminib vs Other Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Third- or Later-Line Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2023;23:S337-S8.
147. Khadadah F, Xenocostas A, Busque L, Jamani K, Cerquozzi S, Kuruvilla P, et al. A Real-World Canadian Experience of Asciminib Use in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Failed Multiple Lines of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. *Blood.* 2021;138:3610.
148. Mauro MJ, Minami Y, Rea D, Hochhaus A, Lomaia E, Voloshin S, et al. Efficacy and Safety Results from Ascembl, a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Vs Bosutinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase after ≥2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: Update after 48 Weeks. *Blood.* 2021;138:310.
149. Minami Y, Doki N, Matsuoka H, Yokota T, Tomita A, Takahashi N, et al. Asciminib in Patients With CML-CP Previously Treated With ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors: 96-Week Results From the Japanese Subgroup Analysis of the ASCEMBL Study. *International Journal of Hematology.* 2024.
150. Nicolini FE, Huguet F, Huynh L, Xu C, Bouvier C, Yocolly A, et al. Treatment Patterns, Tolerance, and Clinical Response of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Patients (Including Those Harboring the T315I Mutation) Experiencing Multiple Tyrosine Kinase Inhibitor Failure: A Multi-Center Retrospective Chart Review Analysis. *Blood.* 2022;140:9656-8.
151. Pincha R, Nag A, Kumar J, Bhave SJ, Radhakrishnan V, Javed R, et al. Asciminib In Chronic Myeloid Leukemia- An Initial Experience Of Stamp Inhibitor From A Tertiary

Cancer Center In India. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2022;38:S116.

152. Shacham Abulafia A, Rozental A, Halperin E, Leibovitch C, Barzili M, Koren-Michowitz M, et al. Chronic Myeloid Leukemia Reduces Survival in Elderly Patients (age \geq 75 years old): An International Multicenter Retrospective Study. *Blood*. 2023;142:6366.

153. Stagno F, Giai V, Pregno P, Gugliotta G, Rosso T, Castagnetti F, et al. Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Showing Clinical Resistance to Frontline Treatment with Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. an Italian Prospective Study from the CML Campus. *Blood*. 2023;142:6363.

Lista de apêndices

Apêndice 1: Relação de estudos excluídos na fase de seleção por leitura completa.

Autor, ano e referência	Título	Motivo
Atallah, E et al. 2023 (146)	Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs) of Asciminib vs Other Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Third- or Later-Line Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP)	Dados duplicados
Hochhaus, A et al. 2020 (6)	Efficacy and safety results from ASCEMBL, a multicenter, open-label, phase 3 study of Asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib (BOS) in patients (Pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors (TKIs)	Dados duplicados
Khadadah, F, et al. 2021 (147)	A Real-World Canadian Experience of Asciminib Use in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Failed Multiple Lines of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy	Dados duplicados
Mauro, MJ et al. 2021 (148)	Efficacy and Safety Results from Asceabl, a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Vs Bosutinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase after ≥ 2 Prior Tyrosine Kinase Inhibitors: Update after 48 Weeks	Dados duplicados
Rea, D et al. 2022 (48)	Efficacy and safety results from ASCEMBL, a phase 3 study of asciminib versus bosutinib (BOS) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs): Week 96 update	Dados duplicados
Minami, Y et al. 2024 (149)	Asciminib in Patients With CML-CP Previously Treated With ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors: 96-Week Results From the Japanese Subgroup Analysis of the ASCEMBL Study	População
Nicolini, FE et al. 2022 (150)	Treatment Patterns, Tolerance, and Clinical Response of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Patients (Including Those Harboring the T315I Mutation) Experiencing Multiple Tyrosine Kinase Inhibitor Failure: A Multi-Center Retrospective Chart Review Analysis	População
Pincha, R et al. 2022 (151)	Asciminib In Chronic Myeloid Leukemia- An Initial Experience Of Stamp Inhibitor From A Tertiary Cancer Center In India	População
Shacham Abulafia, A et al. 2023 (152)	Chronic Myeloid Leukemia Reduces Survival in Elderly Patients (age ≥ 75 years old): An International Multicenter Retrospective Study	População
Stagno, F et al. 2023 (153)	Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Showing Clinical Resistance to Frontline Treatment with Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. an Italian Prospective Study from the CML Campus	População
Milojkovic, D., et al., 2023	Efficacy of asciminib in CML patients carrying the T315I mutation in a global chart review study.	População

Apêndice 2: Microcusteio

Custo de fim de vida

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
UTI	56%	13,2	R\$ 600	R\$ 4.424	SIGTAP	08.02.01.008-3 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO (UTI II)
Terapia renal substitutiva	10%	7	R\$ 241	R\$ 167	SIGTAP	03.05.01.010-7 - HEMODIÁLISE (MÁXIMO 3 SESSÕES POR SEMANA)
Concentrados de hemáceas	45%	1	R\$ 214	R\$ 97	SIGTAP	MC
TC - Abdome total	59%	1	R\$ 139	R\$ 82	SIGTAP	02.06.03.001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR
Total				R\$ 4.770		

Eventos adversos

Neutropenia

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Coagulograma	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP	02.02.02.007-0 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO DE COAGULAÇÃO
VHS	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP	02.02.02.015-0 - DETERMINAÇÃO DE VELOCIDADE DE HEMOSSEDEIMENTAÇÃO (VHS)
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP	02.02.03.020-2 - DOSAGEM DE PROTEÍNA C REATIVA
Hemocultura	100%	1	R\$ 11,49	R\$ 11,49	SIGTAP	02.02.08.015-3 - HEMOCULTURA
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP	02.04.03.015-3 - RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP	02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX
ECG	100%	1	R\$ 165,00	R\$ 165,00	SIGTAP	02.05.01.001-6 - ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESSE
EAS	100%	1	R\$ 3,70	R\$ 3,70	SIGTAP	02.02.05.001-7 - ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 5,15	R\$ 2,58	SIGTAP	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Cultura de urina	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP	02.02.08.008-0 - CULTURA DE BACTERIAS P/ IDENTIFICACAO
Total				R\$ 287,13		

Hipertensão

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Diária de emergência	100%	1	R\$ 139,00	R\$ 139,00	SIGTAP	08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I)
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Gasometria	100%	1	R\$ 2,78	R\$ 2,78	SIGTAP	02.11.08.002-0 - GASOMETRIA
Coagulograma	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP	02.02.02.007-0 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO DE COAGULAÇÃO
Tropionina	100%	1	R\$ 9,00	R\$ 9,00	SIGTAP	02.02.03.120-9 - DOSAGEM DE TROPONINA
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 165,00	R\$ 82,50	SIGTAP	02.05.01.001-6 - ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESSE
Hidroclorotiazida	100%	1	R\$ 4,30	R\$ 4,30	CMED PMVG 18%	50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20
Losartana	100%	1	R\$ 2,22	R\$ 2,22	CMED PMVG 18%	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 7
Enalapril	100%	1	R\$ 0,95	R\$ 0,95	CMED PMVG 18%	5 MG COM CT STR X 30
Total				R\$ 252,74		

Anemia

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Concentrados de hemáceas	50%	1	R\$ 8,39	R\$ 4,20	SIGTAP	03.06.02.006-8 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS
Total				R\$ 18,31		

Trombocitopenia

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Coagulograma	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP	02.02.02.007-0 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO DE COAGULAÇÃO
Transfusão de plaquetas	50%	1	R\$ 8,39	R\$ 4,20	Calculado	Calculado
Total				R\$ 21,04		

Aumento da Lipase

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Amilase	100%	1	R\$ 2,25	R\$ 2,25	SIGTAP	02.02.01.018-0 - DOSAGEM DE AMILASE
Lipase	100%	1	R\$ 2,25	R\$ 2,25	SIGTAP	02.02.01.055-4 - DOSAGEM DE LIPASE
Total				R\$ 18,61		

Hipofosfatemia

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
Fosfato	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP	02.02.05.003-3 - CLEARANCE DE FOSFATO
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Total				R\$ 26,47		

Artralgia

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Radiografia de articulação	50%	1	R\$ 6,50	R\$ 3,25	SIGTAP	02.04.06.008-7 - RADIOGRAFIA DE ARTICULACAO TIBIO-TARSICA
TC articular	20%	1	R\$ 86,75	R\$ 17,35	SIGTAP	02.06.03.002-9 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ARTICULACOES DE MEMBRO INFERIOR
Morfina	30%	30	R\$ 3,64	R\$ 32,72	CMED PMVG 18%	10 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
Total				R\$ 75,38		

Cefaleia

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Diária de emergência	30%	1	R\$ 139,00	R\$ 41,70	SIGTAP	08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I)
Hemograma	30%	1	R\$ 4,11	R\$ 1,23	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Glicose	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE
Ureia	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Creatinina	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Sódio	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Potássio	30%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,56	SIGTAP	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
TC crânio	15%	1	R\$ 97,44	R\$ 14,62	SIGTAP	02.06.01.007-9 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRANIO
RNM crânio	8%	1	R\$ 268,75	R\$ 20,16	SIGTAP	02.07.01.006-4 - RESSONANCA MAGNETICA DE CRANIO
Total				R\$ 80,48		

Aumento de ALT, AST, bilirrubina

Item de custo	% em uso	Quantida de	Custo	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTA P	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTA P	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas. FA, ALT, AST E Gama-PGT)	100%	1	R\$ 6,43	R\$ 6,43	SIGTA P	02.02.01.072-4 - ELETROFORESE DE PROTEINAS, 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES
USG fígado	50%	1	R\$ 24,20	R\$ 12,10	SIGTA P	02.05.02.003-8 - ULTRASSONOGRAFIA DE ABDÔMEN SUPERIOR
Total				R\$ 32,64		

Fadiga

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
VHS	60%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,64	SIGTAP	02.02.02.015-0 - DETERMINAÇÃO DE VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS)
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP	02.02.03.020-2 - DOSAGEM DE PROTEÍNA C REATIVA
ECG	100%	1	R\$ 165,00	R\$ 165,00	SIGTAP	02.05.01.001-6 - ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESSE
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP	02.04.03.015-3 - RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)
Total				R\$ 196,78		

Vômito

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo	Custo total	Fonte	Código
Diária de emergência	60%	1	R\$ 139,00	R\$ 83,40	SIGTAP	08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I)
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA

Ondansetrona 4mg	100%	60	R\$ 1,65	R\$ 98,86	CMED, PMVG18%	4 MG COM ORODISP CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30
Omeprazol 40mg	100%	30	R\$ 4,29	R\$ 128,80	CMED, PMVG18%	40 MG CAP GEL DURA C/ MCGRAN CT BL AL PLAS BCO OPC X 30
Metoclopramida 10mg	30%	60	R\$ 1,34	R\$ 24,15	CMED, PMVG18%	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500
Bromoprida 10mg	60%	60	R\$ 0,99	R\$ 35,78	CMED, PMVG18%	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
Total				R\$ 390,65		

Transfusão de Plaqueta

Receptor	% uso	Quantidad e	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sanguíneo ABO e RH	100 %	1	R\$ 10,65	R\$ 10,65	SIGTA P	02.02.12.003-1 - FENOTIPAGEM DE SISTEMA RH - HR
Teste de Coombs direto	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100 %	1	R\$ 8,39	R\$ 8,39	SIGTA P	03.06.02.007-6 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE PLAQUETAS
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100 %	1	R\$ 8,39	R\$ 8,39	SIGTA P	03.06.02.009-2 - TRANSFUSAO DE PLAQUETAS POR AFERESA
Unidade de concentrado de plaquetas por aferese	100 %	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTA P	03.06.01.001-1 - COLETA DE SANGUE P/ TRANSFUSAO
Total receptor				R\$ 93,43		
Transfusão de Plaquetas Custo Total (3 bolsas)				R\$ 93,43		

Transfusão de concentrado de hemácia

Receptor	% uso	Quantida de	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sanguíneo ABO e RH	100 %	1	R\$ 10,65	R\$ 10,65	SIGTA P	02.02.12.003-1 - FENOTIPAGEM DE SISTEMA RH - HR
Teste de Coombs direto	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)

Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100 %	1	R\$ 8,39	R\$ 8,39	SIGTA P	03.06.02.006-8 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100 %	1	R\$ 8,39	R\$ 8,39	SIGTA P	03.06.02.006-8 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS
Unidade de concentrado de hemácias	100 %	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTA P	03.06.01.001-1 - COLETA DE SANGUE P/ TRANSFUSAO
Total receptor					R\$ 93,43	
Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total (3 bolsas)					R\$ 93,43	

Dor abdominal

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária de emergência	50%	1	R\$ 139,00	R\$ 69,50	SIGTAP	08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I)
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Morfina	20%	30	R\$ 3,64	R\$ 21,82	CMED, PMVG18%	10 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
TC abdome	25%	1	R\$ 138,63	R\$ 34,66	SIGTAP	02.06.03.0001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR
RNM abdome	13%	1	R\$ 268,75	R\$ 33,59	SIGTAP	02.07.03.001-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN SUPERIOR
CUSTO TOTAL				R\$ 171,62		

Diarreia Graus 3 e 4

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	95%	1	R\$ 139,00	R\$ 132,05	SIGTAP	08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I)
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
CUSTO TOTAL - Diarreia Graus 3 e 4				R\$ 155,41		

Leucopenia

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Coagulograma	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP	02.02.02.007-0 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO DE COAGULAÇÃO
VHS	50%	2	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP	02.02.02.015-0 - DETERMINAÇÃO DE VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS)
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP	02.02.03.020-2 - DOSAGEM DE PROTEÍNA C REATIVA
Hemocultura	100%	2	R\$ 11,49	R\$ 22,98	SIGTAP	02.02.08.015-3 - HEMOCULTURA
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP	02.04.03.015-3 - RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP	02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX
ECG	100%	1	R\$ 165,00	R\$ 165,00	SIGTAP	02.05.01.001-6 - ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESSE

EAS	100%	1	R\$ 3,70	R\$ 3,70	SIGTAP	02.02.05.001-7 - ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 5,15	R\$ 2,58	SIGTAP	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Cultura de urina	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP	02.02.08.008-0 - CULTURA DE BACTERIAS P/ IDENTIFICACAO
CUSTO TOTAL	R\$ 339,15					

Hipocalêmia

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
TOTAL				R\$ 22,96		

Hiperglicemias

Item de custo	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma completo	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE
Hemoglobina glicada	100%	1	R\$ 7,86	R\$ 7,86	SIGTAP	02.02.01.050-3 - DOSAGEM DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA
TOTAL				R\$ 23,82		

Insuficiência cardíaca

Item de custo	% em uso	Quantida de	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	5	R\$ 139,00	R\$ 695,00	SIGTAP	08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I)
Diária em UTI	50%	2	R\$ 600,00	R\$ 600,00	SIGTAP	08.02.01.008-3 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO (UTI II)
Hemograma	100%	7	R\$ 4,11	R\$ 28,77	SIGTAP	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Glicose	100%	7	R\$ 1,85	R\$ 12,95	SIGTAP	02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE
Ureia	100%	7	R\$ 1,85	R\$ 12,95	SIGTAP	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Gasometria	100%	5	R\$ 2,78	R\$ 13,90	SIGTAP	02.11.08.002-0 - GASOMETRIA
Tropionina	100%	2	R\$ 9,00	R\$ 18,00	SIGTAP	02.02.03.120-9 - DOSAGEM DE TROPONINA
ECG	100%	7	R\$ 165,00	1.155,00	SIGTAP	02.05.01.001-6 - ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESSE
Ecocardiograma	100%	2	R\$ 5,15	R\$ 10,30	SIGTAP	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Cintilografia do miocárdio	30%	1	R\$ 408,52	R\$ 122,56	SIGTAP	02.08.01.002-5 - CINTILOGRAFIA DE MIOCARDIO P/ AVALIACAO DA PERFUSAO EM SITUACAO DE ESTRESSE (MINIMO 3 PROJECOES)
Enoxaparina	100%	7	R\$ 138,60	R\$ 970,20	CMED, PMVG18%	-
AAS	100%	7	R\$ 0,16	R\$ 1,13	CMED, PMVG18%	-
Digoxina	100%	14	R\$ 0,30	R\$ 4,13	CMED, PMVG18%	-

Captopril	100%	7	R\$ 0,92	R\$ 6,42	CMED, PMVG18%	-
Eurosemida	100%	7	R\$ 0,30	R\$ 2,09	CMED, PMVG18%	-
Dobutamina	20%	7	R\$ 24,60	R\$ 34,45	CMED, PMVG18%	-
Espironolactona 100 mg	40%	7	R\$ 1,49	R\$ 4,16	CMED, PMVG18%	-
Hidroclorotiazida 50 mg 12/12h	60%	14	R\$ 0,27	R\$ 2,30	CMED, PMVG18%	-
Hidralazina 300 mg/dia	60%	7	R\$ 0,47	R\$ 1,97	CMED, PMVG18%	-
Carvedilol 12,5 mg 2x/dia	40%	14	R\$ 3,12	R\$ 17,46	CMED, PMVG18%	-
Metoprolol 200 mg	30%	14	R\$ 1,99	R\$ 8,36	CMED, PMVG18%	-
Bisoprolol 10 mg	30%	14	R\$ 3,05	R\$ 12,82	CMED, PMVG18%	-
Noradrenalina	20%	14	R\$ 13,05	R\$ 36,54	CMED, PMVG18%	-
Dinitrato de isossorbida 20 mg	60%	14	R\$ 0,31	R\$ 2,60	CMED, PMVG18%	-
CUSTO TOTAL			R\$ 3.774,05			

Custo da transfusão de Plaqueta

Doador	% uso	Quantida de	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Operação de processadora automática de sangue em aférese	100 %	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTA P	03.06.02.009-2 - TRANSFUSAO DE PLAQUETAS POR AFERESE
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100 %	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTA P	02.02.03.078-4 - PESQUISA DE ANTICORPOS IGG E IGM CONTRA ANTIGENO CENTRAL DO VIRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBC-TOTAL)
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	100 %	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTA P	02.02.03.063-6 - PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA ANTIGENO DE SUPERFICIE DO VIRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBS)
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100 %	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTA P	02.02.03.067-9 - PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VIRUS DA HEPATITE C (ANTI-HCV)
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100 %	1	R\$ 17,16	R\$ 17,16	SIGTA P	02.02.03.072-5 - PESQUISA DE ANTICORPOS EIE ANTICLAMIDIA
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100 %	1	R\$ 17,16	R\$ 17,16	SIGTA P	02.02.03.072-5 - PESQUISA DE ANTICORPOS EIE ANTICLAMIDIA
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100 %	1	R\$ 17,16	R\$ 17,16	SIGTA P	02.02.03.072-5 - PESQUISA DE ANTICORPOS EIE ANTICLAMIDIA

S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100 %	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTA P	02.02.03.031-8 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV-1 + HTLV-2
Grupo sanguíneo ABO e RH	100 %	1	R\$ 1,37	R\$ 1,37	SIGTA P	02.02.12.002-3 - DETERMINACAO DIRETA E REVERSA DE GRUPO ABO
Total doador					R\$ 135,14	
Receptor	% uso	Quantida de	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sanguíneo ABO e RH	100 %	1	R\$ 1,37	R\$ 1,37	SIGTA P	02.02.12.002-3 - DETERMINACAO DIRETA E REVERSA DE GRUPO ABO
Teste de Coombs direto	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P COOMBS	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P COOMBS	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P COOMBS	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100 %	1	R\$ 8,39	R\$ 8,39	SIGTA P	03.06.02.009-2 - TRANSFUSAO DE PLAQUETAS POR AFERSE
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100 %	3	R\$ 8,39	R\$ 25,17	SIGTA P	03.06.02.007-6 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE PLAQUETAS
Unidade de concentrado de plaquetas por aférese	100 %	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTA P	03.06.01.001-1 - COLETA DE SANGUE P/ TRANSFUSAO
Total receptor					R\$ 236,07	
Transfusão de Plaquetas Custo Total (3 bolsas)					R\$ 371,21	

Custo da transfusão de concentrado de hemácia						
Doador	% uso	Quantida de	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Deleucotização de unidade de concentrado de hemácias por unidade	100 %	3	R\$ 45,00	R\$ 135,00	SIGTA P	02.12.02.001-3 - DELEUCOCITACAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100 %	3	R\$ 18,55	R\$ 55,65	SIGTA P	02.02.03.078-4 - PESQUISA DE ANTICORPOS IGG E IGM CONTRA ANTIGENO CENTRAL DO VIRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBC-TOTAL)
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	100 %	3	R\$ 18,55	R\$ 55,65	SIGTA P	02.02.03.063-6 - PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA ANTIGENO DE SUPERFICIE DO VIRUS DA HEPATITE B (ANTI-HBS)
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100 %	3	R\$ 18,55	R\$ 55,65	SIGTA P	02.02.03.067-9 - PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA O VIRUS DA HEPATITE C (ANTI-HCV)
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100 %	3	R\$ 17,16	R\$ 51,48	SIGTA P	02.02.03.072-5 - PESQUISA DE ANTICORPOS EIE ANTICLAMIDIA
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100 %	3	R\$ 17,16	R\$ 51,48	SIGTA P	02.02.03.072-5 - PESQUISA DE ANTICORPOS EIE ANTICLAMIDIA

S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100 %	3	R\$ 17,16	R\$ 51,48	SIGTA P	02.02.03.072-5 - PESQUISA DE ANTICORPOS EIE ANTICLAMIDIA
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100 %	3	R\$ 18,55	R\$ 55,65	SIGTA P	02.02.03.031-8 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-HTLV-1 + HTLV-2
Grupo sanguíneo ABO e RH	100 %	3	R\$ 1,37	R\$ 4,11	SIGTA P	02.02.12.002-3 - DETERMINACAO DIRETA E REVERSA DE GRUPO ABO
Total doador					R\$ 516,15	
Receptor	% uso	Quantida de	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sanguíneo ABO e RH	100 %	1	R\$ 10,65	R\$ 10,65	SIGTA P	02.02.12.003-1 - FENOTIPAGEM DE SISTEMA RH - HR
Teste de Coombs direto	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100 %	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00	SIGTA P	02.02.02.047-9 - PROVA DE COMPATIBILIDADE PRE-TRANSFUSIONAL (MEIOS SALINOS, ALBUMINOSO E COOMBS)
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100 %	3	R\$ 8,39	R\$ 25,17	SIGTA P	03.06.02.006-8 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100 %	3	R\$ 8,39	R\$ 25,17	SIGTA P	03.06.02.006-8 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS
Unidade de concentrado de hemacias	100 %	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTA P	03.06.01.001-1 - COLETA DE SANGUE P/ TRANSFUSAO
Total receptor					R\$ 126,99	
Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total (3 bolsas)					R\$ 643,14	

À

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE-CONITEC

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGTIS/ MS

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial- SECTIE/MS

Esplanada dos Ministérios, bloco G, 8º andar, Edifício Sede – Ministério da Saúde

Zona Cívico-Administrativa – Brasília – DF

CEP 70058-900

Assunto: Endosso da proposta intitulada: “Incorporação de Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica (FC), previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQs)”

Prezados Senhores(as),

A **ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR - ABHH** é uma associação médica sem fins lucrativos que tem por objetivo representar os profissionais da área de hematologia, hemoterapia e terapia celular, promover o progresso científico dessas áreas no Brasil e prezar pela qualidade e equidade no tratamento dos pacientes e nos serviços da especialidade.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica cuja história natural foi modificada após a introdução dos inibidores de tirosina quinase (ITQs) no arsenal terapêutico (1). No Sistema Único de Saúde (SUS) está disponível em primeira linha o imatinibe e para segunda linha de tratamento, em casos de falha ou intolerância, estão disponíveis os ITQs de segunda geração nilotinibe e dasatinibe (2). Para a terceira linha de tratamento, durante a 21ª Reunião Extraordinária da CONITEC do dia 11 de dezembro de 2024, os membros deliberaram pela incorporação do ponatinibe para o tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração (3).

No entanto, o uso de ponatinibe possui uma limitação relacionada à frequência dos eventos adversos cardiovasculares, que podem ocorrer em qualquer momento durante o tratamento (4). Mesmo após o ajuste dos eventos ocorridos por análise de especialistas, cerca de 20% dos pacientes do estudo PACE apresentaram eventos adversos oclusivos de grau 3 ou superior, demonstrando a relevância desses eventos neste tratamento (5). Além disso, a taxa de exposição ajustada para novos eventos oclusivos para 100 pacientes-ano foi de 8,1 para eventos adversos oclusivos graves. Por esse motivo, demonstra-se a necessidade de uma nova opção terapêutica eficaz e segura para o cuidado de pacientes com LMC após o uso de dois ITQs (5).

O asciminibe, medicamento endossado nesta demanda, é um inibidor de terceira geração que possui um mecanismo de ação diferente de todos os outros ITQs atualmente disponíveis no mercado brasileiro, sendo o primeiro e único inibidor de STAMP (*Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*) para o tratamento de pacientes com LMC (6). Esse mecanismo de ação inovador faz com que haja menos ações *off target*, resultando em uma quantidade menor de eventos adversos nos pacientes tratados (7-10).

Asciminibe é o único ITQ que mostrou superioridade a um inibidor de segunda geração (bosutinibe) em um estudo clínico randomizado (ASCEMBL) de fase 3 na população alvo desta submissão, com maiores taxas de resposta molecular maior e melhor tolerância (11). A taxa de RMM em 96 semanas no grupo asciminibe foi de 37,6%, comparado a 15,8% com bosutinibe (diferença de 21,7 pontos percentuais; intervalo de confiança [IC] 95%: 10,53-32,95). Mesmo com um maior tempo de exposição (23,7 meses *versus* 7,0 meses), asciminibe demonstrou uma menor incidência de eventos adversos graves (56,4% *versus* 68,4%) e taxa de descontinuação por eventos adversos (7,7% *versus* 26,3%) (11). Em relação aos eventos adversos oclusivos, a taxa ajustada à exposição para novos eventos a cada 100 pacientes-ano foi apenas de 3,0 na análise de 96 semanas do estudo ASCEMBL (11).

Com base no acima exposto, considerando o perfil de segurança e eficácia de asciminibe nos pacientes que necessitam de uma terceira linha de tratamento, a ABHH e o Comitê de LMC da ABHH consideram de extrema importância a inclusão da terapia descrita na proposta como “Asciminibe para o tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica (FC), previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQs)” nos medicamentos disponibilizados pelo SUS.

DocuSigned by:

Angelo Maiolino

AFB09834DDDC4F8...

Angelo Maiolino

Presidente da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Comitê de Leucemia Mieloide Crônica
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Referências:

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020;95(6):691-709.
2. Ministério da saúde; secretaria de atenção especializada à saúde; secretaria de ciência tecnologia e insumos estratégicos em saúde. Portaria conjunta nº 04, de 01 de março de 2021: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. 2021.
3. SUS CNIdTn. Relatório de recomendação nº 960 - Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração 2024 [Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-960-ponatinibe>].
4. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ilbarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018;132(4):393-404.
5. Januzzi JL, Garasic JM, Kasner SE, McDonald V, Petrie MC, Seltzer J, et al. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):1.

6. Scemblix (cloridrato de asciminibe) [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S.A. 2023.
7. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, Porkka K, Saglio G. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2351-61.
8. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008;26(1):127-32.
9. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-7.
10. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020;98:106458.
11. 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 ASCEMBL. *Leukemia*. 2023;37(3):617-26.



Ao Ministério da Saúde

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC

São Paulo, 24 de março de 2025.

Prezada Comissão,

A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) e o Instituto Camaleão, ambas associações de apoio ao paciente, sem finalidade lucrativa, em razão das necessidades terapêuticas não atendidas dos pacientes de leucemia mieloide crônica (LMC), vêm manifestar a necessidade de incorporação de tecnologias de impacto terapêutico e social para os pacientes.

No Sistema Único de Saúde (SUS), a incorporação de novos medicamentos é fundamental para ampliar as opções terapêuticas disponíveis, especialmente para pacientes que apresentam resistência ou intolerância aos tratamentos atuais. Considerando as necessidades dos pacientes de LMC no país, endossamos a necessidade de incorporação da tecnologia asciminibe. Trata-se de um medicamento inovador, indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo em fase crônica, que já foram tratados previamente com dois ou mais inibidores de tirosina quinase.

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) incluiu o asciminibe no rol de coberturas obrigatórias para planos de saúde em 2024, beneficiando pacientes que necessitam de alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras. No entanto, no SUS, a inclusão do medicamento ainda depende da avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e aprovação pelo Ministério da Saúde.

A ABRALE tem desempenhado um papel ativo na defesa dos direitos dos pacientes com LMC, participando de reuniões técnicas e consultas públicas para discutir a incorporação de novos tratamentos a partir do acompanhamento e estudo da jornada do paciente. Dados coletados pela Abrale entre maio e junho de 2024 revelam que 36% dos pacientes com LMC sentem-se mais seguros ao saber que existem novas alternativas terapêuticas disponíveis.



Entretanto, cerca de 20% dos pacientes em terceira linha de tratamento relataram ter abandonado permanentemente suas atividades profissionais devido aos impactos da doença, evidenciando as consequências sociais significativas associadas à LMC. Em pesquisa realizada com 122 pacientes de LMC pela Abrale em dezembro de 2022, quase metade dos pacientes já haviam trocado de linha de tratamento e a grande maioria, quase 70%, foi por não ter mais resposta ao tratamento anterior. A Jornada do paciente com LMC é complexa e de grandes impactos sociais.

Considerando que se trata de uma doença crônica e incurável, mas que os pacientes conseguem viver com boa qualidade de vida se realizarem o tratamento adequado, a disponibilidade de novas opções terapêuticas, como o asciminibe, é essencial. A tecnologia pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes, oferecendo esperança e novas possibilidades de tratamento para aqueles que enfrentam resistência ou intolerância às terapias existentes.

Diante do cenário, endossamos a necessidade de incorporação do medicamento asciminibe em terceira linha de tratamento para pacientes adultos com LMC. Na esperança de que, somando esforços, poderemos diminuir o número de mortes precoces causadas pelo câncer e ter um impacto social positivo para toda a sociedade.

Atenciosamente,

Flávia Maoli Magalhães de Oliveira
Presidente Instituto Camaleão

Catherine Moura
CEO ABRALE

Scemblix®
(cloridrato de asciminibe)

Novartis Biociências SA
Comprimidos revestidos

Bula Profissional de Saúde

SCEMBLIX®
cloridrato de asciminibe**APRESENTAÇÕES**

Scemblix® comprimidos revestidos de 20 mg e 40 mg – embalagens contendo 60 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Scemblix® 20 mg contém 21,62 mg de cloridrato de asciminibe, que é equivalente a 20 mg de asciminibe como base livre.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hiprolose, croscarmelose sódica, álcool polivinílico, dióxido de titânio, estearato de magnésio, talco, dióxido de silício, óxido de ferro (amarelo e vermelho), lecitina e goma xantana.

Cada comprimido revestido de Scemblix® 40 mg contém 43,24 mg de cloridrato de asciminibe, que é equivalente a 40 mg de asciminibe como base livre.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hiprolose, croscarmelose sódica, álcool polivinílico, dióxido de titânio, estearato de magnésio, talco, dióxido de silício, óxido de ferro (preto e vermelho), lecitina e goma xantana.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Scemblix® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+) em fase crônica (FC), previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQ).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança clínicas de Scemblix® no tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+ FC), previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQ) foram demonstradas no estudo multicêntrico, randomizado, com controle ativo e aberto de fase III ASCEMBL.

Neste estudo, um total de 233 pacientes foram randomizados em uma proporção 2:1 e estratificados de acordo com o estado de resposta citogenética maior (RCM) na avaliação basal para receber Scemblix® 40 mg duas vezes ao dia (N = 157) ou bosutinibe 500 mg uma vez ao dia (N = 76). Os pacientes continuaram o tratamento até toxicidade inaceitável ou insucesso do tratamento.

Os pacientes com LMC Ph+ FC eram 51,5% do sexo feminino e 48,5% do sexo masculino com idade mediana de 52 anos (intervalo: 19 a 83 anos). Dos 233 pacientes, 18,9% tinham 65 anos ou mais, enquanto 2,6% tinham 75 anos ou mais. Os pacientes eram caucasianos (74,7%), asiáticos (14,2%) e negros (4,3%). Dos 233 pacientes, 80,7% e 18% tinham estado de desempenho 0 ou 1 do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), respectivamente. Os pacientes que haviam recebido anteriormente 2, 3, 4, 5 ou mais linhas prévias de ITQs foram 48,1%, 31,3%, 14,6% e 6%, respectivamente. A duração mediana do tratamento foi de 156 semanas (intervalo: 0,1 a 256,3 semanas) para os pacientes que receberam Scemblix® e 30,5 semanas (intervalo: 1 a 239,3 semanas) para os pacientes que receberam bosutinibe.

O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta molecular maior (RMM) em 24 semanas e o desfecho secundário principal foi a taxa de RMM em 96 semanas. A RMM é definida como proporção BCR::ABL1 $\leq 0,1\%$ pela Escala Internacional [IS]. Desfechos secundários foram a taxa de resposta citogenética completa (RCC) em 24 e 96 semanas, definida como ausência de metáfases na medula óssea com um mínimo de 20 metáfases examinadas.

Os principais resultados de eficácia do estudo ASCEMBL estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 **Resultados de eficácia em pacientes com LMC Ph+ FC previamente tratados com dois ou mais inibidores de tirosina quinase (ASCEMBL)**

	Scemblix® 40 mg duas vezes ao dia	Bosutinibe 500 mg uma vez ao dia	Diferença (IC de 95%)	Valor de p
Taxa de RMM, % (IC de 95%) em 24 semanas	N = 157 25,48 (18,87; 33,04)	N = 76 13,16 (6,49; 22,87)	12,24 ¹ (2,19; 22,30)	0,029 ²
Taxa de RMM, % (IC de 95%) em 96 semanas	37,58 (29,99; 45,65)	15,79 (8,43; 25,96)	21,74 ¹ (10,53; 32,95)	0,001 ²
Taxa de RCC, % (IC de 95%) em 24 semanas	N = 103³ 40,78 (31,20; 50,9)	N = 62³ 24,19 (14,22; 36,74)	17,3 (3,62; 30,99)	0,019 ^{2,4}
Taxa de RCC, % (IC de 95%) em 96 semanas	39,81 (30,29; 49,92)	16,13 (8,02; 27,67)	23,87 ¹ (10,3; 37,43)	0,001 ^{2,4}

¹ Com ajuste para o estado de resposta citogenética maior na avaliação basal

² Teste bilateral de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pelo estado de resposta citogenética maior na avaliação basal

³ Análise da RCC com base em pacientes sem RCC na avaliação basal

⁴ Valor de p nominal

A taxa de RMM prevista em 24 semanas para a dose de 80 mg de Scemblix® uma vez ao dia é comparável à taxa de RMM em 24 semanas observada no estudo ASCEMBL com a dose de 40 mg de Scemblix® duas vezes ao dia, com base na análise de resposta à exposição.

No estudo ASCEMBL, 12,7% dos pacientes tratados com Scemblix® e 13,2% dos pacientes que receberam bosutinibe apresentaram uma ou mais mutações BCR::ABL1 detectadas na avaliação basal. Foi observada uma RMM em 24 semanas em 35,3% e 24,8% dos pacientes que receberam Scemblix® com ou sem qualquer mutação BCR::ABL1 na avaliação basal, respectivamente. Foi observada uma RMM em 24 semanas em 25% e 11,1% dos pacientes que receberam bosutinibe com ou sem qualquer mutação na avaliação basal, respectivamente. A taxa de RMM em 24 semanas em pacientes nos quais o tratamento randomizado representou a terceira, quarta, quinta ou mais linha de ITQ foi de 29,3%, 25% e 16,1% em pacientes tratados com Scemblix® e 20%, 13,8% e 0% em pacientes que receberam bosutinibe, respectivamente.

A taxa de RMM em 48 semanas foi de 29,3% (IC de 95%: 22,32, 37,08) em pacientes que receberam Scemblix® e 13,2% (IC de 95%: 6,49, 22,87) em pacientes que receberam bosutinibe.

A proporção estimada de Kaplan-Meier de pacientes que receberam Scemblix® e mantiveram RMM por pelo menos 120 semanas foi de 97% (IC de 95%: 88,6, 99,2).

Referências bibliográficas

1. ABL001 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP) previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors. Novartis. Mar-2021.
2. Phase III study CABL001A2301 (ASCEMBL) – Clinical study report: A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CMLCP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Novartis. Mar-2021.
3. ABL001 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP) previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors - Update. Novartis. Jun-2021.
4. ABL001 - 2.5 Clinical Overview in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP) previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors. Novartis. Jun-2021.
5. ABL001 - 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies of asciminib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP) previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors. Novartis. Jun-2021.

6. CABL001A2301 Week 96 CSR – Duration of exposure to study drug (Safety set) - Output table 14.3-1.1. Novartis. Fev-2022.
7. CABL001A2301 Week 96 CSR – MMR rate at scheduled time points (Full analysis set) - Output table 14.2-1.1. Novartis. Fev-2022.
8. CABL001A2301 Week 96 CSR – CCyR rate at scheduled time points (CCyR analysis set) - Output table 14.2-2.3. Novartis. Fev-2022.
9. CABL001A2301 Week 96 CSR – Duration of first MMR among subjects who achieved MMR (MMR responder set) - Output table 14.2-1.4. Novartis. Fev-2022.
10. CABL001A2301 Clinical Study Report, End of Treatment - A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Novartis. Sep-2023.
11. 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – BCRP and OATP1B substrates, Section Strong CYP3A4 inducers. Novartis. 25-Nov-2024.
12. 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information– BCRP and OATP1B substrates, Section Strong CYP3A4 inducers. Novartis. 20-Nov-2024

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase. **Código ATC:** L01EA06.

Mecanismo de ação

O asciminibe é um inibidor oral potente de tirosina quinase ABL/BCR::ABL1. O asciminibe inibe a atividade da quinase ABL1 da proteína de fusão BCR::ABL1, ao se direcionar especificamente ao bolso de ligação de miristoil ABL.

Propriedades farmacodinâmicas

In vitro, o asciminibe inibe a atividade da tirosina quinase ABL1 em valores médios de IC_{50} abaixo de 3 nanomolares. Em células cancerosas derivadas de pacientes, o asciminibe inibe especificamente a proliferação de células que possuem BCR::ABL1 com valores de IC_{50} entre 1 e 25 nanomolares. Em células que expressam a forma selvagem de BCR::ABL1, o asciminibe inibe o crescimento celular com valores médios de IC_{50} de $0,61 \pm 0,21$ nanomolar.

Em modelos de xenoenxerto de LMC em camundongo, o asciminibe inibiu de modo dependente da dose o crescimento de tumores que possuem o tipo selvagem de BCR::ABL1, sendo observada regressão tumoral em doses acima de 7,5 mg/kg duas vezes ao dia.

Eletrofisiologia cardíaca

O tratamento com Scemblix® está associado a um prolongamento relacionado à exposição do intervalo QT. A correlação entre a concentração de asciminibe e a alteração média máxima estimada a partir do valor basal do intervalo QT com a correção de Fridericia ($\Delta QTcF$) foi avaliada em 239 pacientes com LMC Ph+ ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) que receberam Scemblix® em intervalos de dose de 10 a 280 mg duas vezes ao dia e 80 a 200 mg uma vez ao dia. A $\Delta QTcF$ média estimada foi de 3,35 ms (limite superior de IC de 90%: 4,43 ms) para a dose de 40 mg duas vezes ao dia de Scemblix® e 3,64 ms (limite superior de IC de 90%: 4,68 ms) para a dose de 80 mg uma vez ao dia de Scemblix®.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

O asciminibe é rapidamente absorvido, com os níveis plasmáticos máximos ($T_{máx}$) medianos atingidos 2 a 3 horas após a administração oral, independentemente da dose. A média geométrica (geoCV%) da $C_{máx}$ em estado de equilíbrio é de 1781 ng/ml (23%) e 793 ng/ml (49%) após a administração de Scemblix® em doses de 80 mg uma vez ao dia e 40 mg duas vezes ao dia, respectivamente. A média geométrica (geoCV%) da ASC_{tau} é de 5262 ng*h/ml (48%) após a administração de Scemblix® na dose de 40 mg duas vezes ao dia.

Os modelos PBPK (*physiologically based pharmacokinetic* – farmacocinética baseada em fisiologia) preveem que a absorção do asciminibe é de aproximadamente 100%, enquanto a biodisponibilidade é de aproximadamente 73%.

A biodisponibilidade do asciminibe pode ser reduzida pela coadministração de medicamentos orais contendo hidroxipropil-β-ciclodextrina como excipiente. A coadministração de doses múltiplas de itraconazol solução oral contendo hidroxipropil-β-ciclodextrina em um total de 8 g por dose com uma dose de 40 mg de asciminibe diminuiu a ASC_{inf} do asciminibe em 40,2% em participantes saudáveis.

- Efeito da ingestão alimentar

O consumo de alimentos diminui a biodisponibilidade do asciminibe, com uma refeição hiperlipídica tendo maior impacto na farmacocinética do asciminibe que uma refeição hipolipídica. A ASC do asciminibe diminui em 62,3% com uma refeição hiperlipídica e em 30% com uma refeição hipolipídica em comparação ao jejum, independentemente da dose (consulte as seções 6. Interações medicamentosas e 8. Posologia e Modo de usar).

- Distribuição

O volume de distribuição aparente do asciminibe em estado de equilíbrio é 111 L, com base na análise de farmacocinética populacional. O asciminibe é distribuído principalmente ao plasma, com uma proporção média sangue-plasma de 0,58, independente da dose. O asciminibe se liga 97,3% às proteínas do plasma humano, independentemente da dose.

- Biotransformação/metabolismo

O asciminibe é metabolizado principalmente via oxidação mediada por CYP3A4 (36%), glicuronidação mediada por UGT2B7 e UGT2B17 (13,3% e 7,8%, respectivamente). Os modelos de PBPK predizem que a secreção biliar de asciminibe via BCRP representa 31,1% de sua eliminação sistêmica total. O asciminibe é o principal componente circulante no plasma (92,7% da dose administrada).

- Eliminação

O asciminibe é eliminado principalmente por meio de excreção fecal, com uma contribuição menor da via renal. Oitenta e 11% da dose de asciminibe foram recuperados nas fezes e na urina de participantes saudáveis, respectivamente, após a administração oral de uma dose única de 80 mg de asciminibe marcado com [¹⁴C]. A eliminação fecal de asciminibe não metabolizado representa 56,7% da dose administrada.

A depuração oral total (CL/F) de asciminibe é 6,31 L/hora, com base na análise de farmacocinética populacional. A meia-vida cumulativa (T_{1/2}) de asciminibe é de 5,2 horas com dose diária total de 80 mg.

- Linearidade/não linearidade

O asciminibe apresenta um leve aumento acima do proporcional à dose na exposição em estado de equilíbrio (ASC e Cmáx) no intervalo de dose de 10 a 200 mg administrado uma ou duas vezes ao dia.

A proporção média de acúmulo da média geométrica é de aproximadamente 2 vezes, independente da dose. As condições de estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 3 dias na dose de 40 mg duas vezes ao dia.

Avaliação *in vitro* do potencial de interações medicamentosas**- Enzimas CYP450 e UGT**

In vitro, o asciminibe inibe de forma reversível CYP3A4/5, CYP2C9 e UGT1A1 em concentrações plasmáticas alcançadas em uma dose diária total de 80 mg.

- Transportadores

O asciminibe é um substrato de BCRP e P-gp. O asciminibe inibe BCRP e P-gp, com valores de Ki de 24,3 e 21,7 micromolares, respectivamente. Com base em modelos de PBPK, o asciminibe aumenta a exposição aos substratos P-gp e BCRP (vide seção 6. Interações Medicamentosas).

- Múltiplas vias

O asciminibe é metabolizado por múltiplas vias, incluindo as enzimas CYP3A4, UGT2B7 e UGT2B17 e secretadas por vias biliares pelo transportador BCRP.

Medicamentos que inibem ou induzem várias vias podem alterar a exposição a Scemblix®.

O asciminibe (inibe várias vias, incluindo CYP3A4, CYP2C9, P-gp e BCRP. Scemblix® pode aumentar a exposição de medicamentos, que são substratos dessas vias (vide seção 6. Interações Medicamentosas).

Populações especiais**- Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)**

No estudo ASCEMBL, 44 dos 233 (18,9%) pacientes tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 6 (2,6%) tinham 75 anos ou mais.

Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia de Scemblix® entre pacientes com 65 anos de idade ou acima e pacientes mais jovens. Há um número insuficiente de pacientes com 75 anos de idade ou mais para avaliar se há diferenças na segurança ou eficácia.

- Gênero/raça/peso corporal

A exposição sistêmica ao asciminibe não é afetada pelo gênero, raça ou peso corporal em nenhuma extensão clinicamente relevante.

- Insuficiência renal

Foi realizado um estudo dedicado de insuficiência renal, incluindo 6 participantes com função renal normal (taxa de filtração glomerular absoluta [TFGa] \geq 90 ml/min) e 8 participantes com insuficiência renal grave sem necessidade de diálise (TFGa de 15 a $<$ 30 ml/min). A ASCinf e a Cmáx de asciminibe aumentam em 56% e 8%, respectivamente, em participantes com insuficiência renal grave em comparação a participantes com função renal normal, após a administração oral de uma dose única de 40 mg de Scemblix® (consulte a seção 8. Posologia e Modo de usar).

Modelos farmacocinéticos populacionais indicam um aumento na ASC_{0-24h} mediana em estado de equilíbrio de asciminibe em 11,5% em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, em comparação a participantes com função renal normal.

- Insuficiência hepática

Foi realizado um estudo dedicado de insuficiência hepática, incluindo 8 participantes cada com função hepática normal, insuficiência hepática leve (pontuação de Child-Pugh A 5 a 6), insuficiência hepática moderada (pontuação Child-Pugh B 7 a 9) ou insuficiência hepática grave (pontuação Child-Pugh C 10 a 15). A ASCinf e a Cmáx de asciminibe aumentam em 22%, 3% e 66% em participantes com insuficiência hepática leve, moderada e grave em comparação a participantes com função hepática normal, após a administração oral de uma dose única de 40 mg de Scemblix® (consulte a seção 8. Posologia e Modo de usar).

Dados de segurança pré-clínico

O asciminibe foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, carcinogenicidade, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e fototoxicidade.

- Farmacologia de segurança

Em estudos de farmacologia de segurança, o asciminibe não causou nenhum efeito no sistema nervoso central e no sistema respiratório em ratos em doses de até 600 mg/kg/dia.

Em um estudo *in vitro*, o asciminibe inibiu os canais do gene humano relacionado ao éter-a-go-go (hERG), com uma CI₅₀ de 11,4 micromolares. Esse valor se traduz em uma margem de segurança clínica de pelo menos 200 vezes ou 100 vezes maior quando comparada à Cmáx livre de asciminibe em pacientes nas doses de 40 mg duas vezes ao dia ou 80 mg uma vez por dia, respectivamente.

Efeitos cardiovasculares moderados (aumento da frequência cardíaca, diminuição da pressão sistólica, diminuição da pressão arterial média e diminuição da pressão do pulso arterial) foram observados em estudos de segurança cardíaca *in vivo* em cães. Nenhum prolongamento QTc foi evidente em cães até a maior exposição livre de asciminibe de 6,3 micromolares.

- Toxicidade de doses repetidas

Estudos de toxicidade de doses repetidas identificaram o pâncreas, o fígado, sistema hematopoiético, glândula adrenal e trato gastrointestinal como órgãos-alvo do asciminibe.

Os efeitos pancreáticos (aumentos de amilase e lipase séricas, lesões de células acinares) ocorreram em cães com exposições de ASC abaixo daquelas alcançadas em pacientes recebendo 40 mg duas vezes ao dia ou 80 mg uma vez ao dia. Foi observada uma tendência à recuperação.

Foram observadas elevações nas enzimas hepáticas e/ou bilirrubina em ratos, cães e macacos. Foram observadas alterações hepáticas histopatológicas (hipertrofia de hepatócitos centrolobulares, leve hiperplasia do ducto biliar, aumento de necrose de hepatócitos individuais e hiperplasia hepatocelular difusa) em ratos e macacos. Essas alterações ocorreram em exposições de ASC equivalentes a (ratos) ou 8 a 18 vezes (cães e macacos) maiores do que as alcançadas em pacientes recebendo 40 mg duas vezes ao dia ou 80 mg uma vez ao dia, respectivamente. Essas alterações foram completamente reversíveis.

Os efeitos no sistema hematopoiético (redução na massa eritrocitária, aumento do pigmento esplênico ou da medula óssea e aumento de reticulócitos) foram condizentes com uma anemia leve, regenerativa, extravascular e hemolítica em todas as espécies. Essas alterações ocorreram em exposições de ASC equivalentes a (ratos) ou 10 a 14 vezes (cães e macacos) maiores do que as alcançadas em pacientes recebendo 40 mg duas vezes ao dia ou 80 mg uma vez ao dia, respectivamente. Essas alterações foram completamente reversíveis.

Houve hipertrofia/hiperplasia mínima da mucosa (aumento da espessura da mucosa com prolongamento frequente dos vilos) no duodeno de ratos, com exposições de ASC 30 ou 22 vezes mais elevadas que as alcançadas em pacientes recebendo 40 mg duas vezes ao dia ou 80 mg uma vez ao dia, respectivamente. Essa alteração foi completamente reversível.

Houve hipertrofia mínima ou discreta da glândula adrenal e redução leve a moderada da vacuolização na zona fasciculada em exposições de ASC equivalentes a (macacos) ou 19 a 13 vezes (ratos) maiores que as alcançadas em pacientes recebendo 40 mg duas vezes ao dia ou 80 mg uma vez ao dia, respectivamente. Essas alterações foram completamente reversíveis.

- Carcinogenicidade e mutagenicidade

O asciminibe não apresentou potencial mutagênico, elastogênico ou aneugênico *in vitro* ou *in vivo*.

Em um estudo de carcinogenicidade em ratos com a duração de 2 anos, foram observadas alterações proliferativas não neoplásicas que consistem em hiperplasia das células de Sertoli ovarianas em fêmeas em doses iguais ou superiores a 30 mg/kg/dia. Tumores benignos de células de Sertoli nos ovários foram observados em ratas com a dose mais alta de 66 mg/kg/dia. As exposições da ASC ao asciminib em ratos fêmeas com 66 mg/kg/dia foram geralmente 8 vezes ou 5 vezes superiores às alcançadas em doentes com a dose de 40 mg duas vezes por dia ou 80 mg uma vez por dia, respectivamente. Não foram observados achados neoplásicos ou hiperplásicos relacionados ao asciminibe em ratos machos em qualquer nível de dose.

A relevância clínica desses achados é atualmente desconhecida.

- Toxicidade reprodutiva

Para informações sobre toxicidade reprodutiva, consulte o item “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial Reprodutivo” na seção 5. Advertências e Precauções.

- Fototoxicidade

Em camundongos, o asciminibe apresentou efeitos fototóxicos dependentes da dose a partir de 200 mg/kg/dia. No NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level* - Nível Sem Efeitos Adversos Observáveis) de 60 mg/kg/dia, a exposição com base na Cmáx no plasma foi 15 vezes ou 6 vezes maior que a exposição em pacientes tratados com 40 mg duas vezes ao dia ou 80 mg uma vez ao dia, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mielossupressão

Houve trombocitopenia, neutropenia e anemia em pacientes que receberam Scemblix®. Trombocitopenia (grau 3 ou 4 CTCAE NCI) e neutropenia grave foram relatados durante o tratamento com Scemblix® (consulte a seção 9. Reações adversas). A mielossupressão foi geralmente reversível e tratada com suspensão temporária de Scemblix®. Hemogramas completos devem ser realizados a cada duas semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, a partir de então, mensalmente ou conforme clinicamente indicado. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de mielossupressão.

Com base na gravidade da trombocitopenia e/ou neutropenia, a dose de Scemblix® deve ser reduzida, temporariamente interrompida ou permanentemente descontinuada, conforme descrito na Tabela 3 (consulte a seção 8. Posologia e Modo de usar).

Toxicidade pancreática

Houve pancreatite em 9 dos 356 (2,5%) dos pacientes que receberam Scemblix®, com reações de grau 3 ocorrendo em 4 (1,1%) pacientes. Todas essas reações ocorreram no estudo de fase I (X2101). Dos 9 pacientes com pancreatite, 2 (0,6%) descontinuaram permanentemente Scemblix®, enquanto Scemblix® foi temporariamente interrompido em 5 (1,4%) pacientes devido à reação adversa ao medicamento. Houve elevação assintomática da lipase e amilase séricas em 82 de 356 (23%) pacientes que receberam Scemblix®, com eventos graus 3 e 4 ocorrendo em 37 (10,4%) e 9 (2,5%) dos pacientes, respectivamente. Dos 82 pacientes com elevação de enzimas pancreáticas, Scemblix® foi permanentemente descontinuado em 8 (2,2%) pacientes devido a reação adversa ao medicamento.

Os níveis séricos de lipase e amilase devem ser avaliados mensalmente durante o tratamento com Scemblix® ou conforme clinicamente indicado. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de toxicidade pancreática. Deve ser realizado um monitoramento mais frequente em pacientes com histórico de pancreatite. Se o aumento da lipase e amilase séricas for acompanhado por sintomas abdominais, o tratamento deve ser temporariamente interrompido e os testes diagnósticos apropriados devem ser considerados para excluir pancreatite (consulte a seção 8. Posologia e Modo de usar).

Com base na gravidade da elevação da lipase e da amilase séricas, a dose de Scemblix® deve ser reduzida, temporariamente interrompida ou permanentemente descontinuada, conforme descrito na Tabela 3 (consulte a seção 8. Posologia e Modo de usar).

Prolongamento do QT

O prolongamento do QT ao eletrocardiograma ocorreu em 4 de 356 (1,1%) pacientes que receberam Scemblix® (consulte a seção 9. Reações adversas). No estudo clínico ASCEMBL, um paciente apresentou um QTcF (intervalo QT por Fredericia) prolongado superior a 500 ms, bem como um aumento superior a 60 ms de QTcF em relação ao valor basal e um paciente apresentou um QTcF prolongado com um aumento superior a 60ms de QTcF em relação ao valor basal.

Recomenda-se que um eletrocardiograma seja realizado antes do início do tratamento com Scemblix® e monitorado durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. Hipocalémia e a hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de Scemblix® e monitoradas durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Deve-se ter cautela ao administrar Scemblix® na dose diária de 80 mg, concomitantemente com medicamentos com risco conhecido de Torsades de pointes (consulte a seção 6. Interações medicamentosas, e a seção 3, Características farmacológicas).

Hipertensão

Houve hipertensão em 74 dos 356 (20,8%) pacientes que receberam Scemblix®, com reações de graus 3 e 4 relatados em 39 (11%) e 1 (0,3%) pacientes, respectivamente. Entre os pacientes com hipertensão grau ≥ 3 , o tempo mediano até a primeira ocorrência de eventos foi de 29,21 semanas (intervalo: 0,14 a 365 semanas). Dos 74 pacientes com hipertensão, Scemblix® foi temporariamente interrompido em 3 (0,8%) pacientes devido à reação adversa ao medicamento.

Hipertensão deve ser monitorada e tratada usando terapia anti-hipertensiva padrão durante o tratamento com Scemblix® conforme clinicamente indicado.

Hipersensibilidade

Os eventos de hipersensibilidade ocorreram em 119 dos 356 (33,4%) pacientes recebendo Scemblix®, com eventos grau ≥ 3 relatados em 6 (1,7%) pacientes. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hipersensibilidade e o tratamento adequado deve ser iniciado conforme clinicamente indicado.

Reativação da hepatite B

A reativação do vírus da hepatite B (HBV) ocorreu em pacientes portadores crônicos deste vírus após a administração de outros inibidores da tirosina quinase BCR:::ABL1 (ITQs). Os pacientes devem ser testados quanto a infecção por HBV antes do início do tratamento com Scemblix®. Portadores de HBV que precisam de tratamento com Scemblix® devem ser atentamente monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção ativa por HBV durante toda a terapia e por vários meses após o término da terapia.

Toxicidade embriofetal

Com base nos achados de estudos em animais, Scemblix® pode causar danos fetais quando administrado a gestantes. Gestantes e mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas sobre o possível risco para o feto se Scemblix® for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando Scemblix®. O estado de gravidez de

mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento com Scemblix®. Mulheres sexualmente ativas com potencial reprodutivo devem usar contracepção eficaz durante o tratamento com Scemblix® e por pelo menos 3 dias após a última dose (consulte o item “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo” na seção 5. Advertências e Precauções).

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

- Gravidez

Resumo dos riscos

Com base nos achados de estudos em animais, Scemblix® pode causar dano fetal quando administrado a gestantes. Não há estudos adequados e bem controlados em gestantes para informar um risco associado ao produto.

Estudos de reprodução animal em ratas e coelhas prenhas demonstraram que a administração oral de asciminibe durante a organogênese induziu embriotoxicidade, fetotoxicidade e teratogenicidade.

Gestantes e mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas sobre o risco potencial para o feto se Scemblix® for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando Scemblix®.

- Dados em animais

Em estudos de desenvolvimento embriofetal, os animais prenhes receberam doses orais de asciminibe de 25, 150 e 600 mg/kg/dia em ratos e 15, 50 e 300 mg/kg/dia em coelhos durante o período de organogênese.

Em ratos, o asciminibe não foi tolerado em animais maternos na dose de 600 mg/kg/dia e resultou na eutanásia precoce do grupo de dose. Não houve evidência de morte embriofetal relacionada ao asciminibe em doses inferiores ou iguais a 150 mg/kg/dia. Foi observado um aumento relacionado à dose nos pesos fetais com 25 e 150 mg/kg/dia. Variações fetais no trato urinário e esqueleto (crânio, coluna vertebral e costelas), indicativas de alterações na taxa de desenvolvimento, foram observadas principalmente na dose de 150 mg/kg/dia. Também foi observado um discreto aumento na taxa de malformação (anasarca e malformações cardíacas) e algumas variantes viscerais indicativas de efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal com 150 mg/kg/dia. O nível materno sem efeitos adversos observados (NOAEL) foi de 150 mg/kg/dia e o NOAEL fetal foi de 25 mg/kg/dia. No NOAEL fetal de 25 mg/kg/dia, as exposições de ASC foram equivalentes ou inferiores às atingidas em pacientes nas doses de 40 mg duas vezes ao dia ou de 80 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Em coelhos, 300 mg/kg/dia causaram morbidade nos animais maternos e resultaram na eutanásia precoce do grupo de dose. Observou-se aumento da incidência de reabsorções, um indicativo de mortalidade embriofetal, e baixa incidência de malformações cardíacas, um indicativo de teratogenicidade, com doses de 50 mg/kg/dia. Não houve efeito no crescimento fetal. O NOAEL para toxicidade materna foi de 50 mg/kg/dia e o NOAEL fetal foi de 15 mg/kg/dia. No NOAEL fetal de 15 mg/kg/dia, as exposições de ASC foram equivalentes ou inferiores às atingidas em pacientes nas doses de 40 mg duas vezes ao dia ou de 80 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Scemblix® pertence à categoria B de risco na gravidez, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Resumo dos riscos

Não se sabe se o asciminibe é transferido para o leite humano após a administração de Scemblix®. Não há dados sobre os efeitos de asciminibe em lactentes ou na produção de leite.

Devido ao potencial de reações adversas ao medicamento graves em lactentes, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Scemblix® e por pelo menos 3 dias após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

- Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Testes de gravidez

O estado de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento com Scemblix®.

Contracepção

Mulheres sexualmente ativas e com potencial reprodutivo devem usar contracepção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento com Scemblix® e por pelo menos 3 dias após a última dose.

Infertilidade

Não há dados sobre o efeito de Scemblix® na fertilidade humana.

No estudo de fertilidade em ratos, o asciminibe não afetou a função reprodutiva em ratos machos e fêmeas. Observou-se um efeito discreto na motilidade e contagem de espermatozoides em machos em doses de 200 mg/kg/dia, provavelmente com exposições de ASC 19 vezes ou 13 vezes mais elevadas do que as alcançadas em pacientes que recebem 40 mg duas vezes ao dia ou 80 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Atenção: Contém lactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo (apenas Scemblix® 20 mg) e óxido de ferro preto (apenas Scemblix® 40 mg) que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Agentes que podem reduzir as concentrações plasmáticas de asciminibe

- Indutores potentes de CYP3A4

A coadministração de um indutor potente da CYP3A4 (rifampicina) diminuiu a ASCinf de asciminibe em 14,9%, enquanto aumenta a Cmáx de asciminibe em 9% em participantes saudáveis que receberam uma dose única de 40 mg de Scemblix®.

A coadministração de um indutor potente do CYP3A4 (fenitoína) diminuiu a AUC_{inf} e a C_{máx} do asciminibe em 34% e 22%, respectivamente, em indivíduos saudáveis que receberam uma dose única de Scemblix® de 200 mg.

Deve-se ter cautela durante a administração concomitante de Scemblix® com indutores potentes de CYP3A4, incluindo, entre outros, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína ou erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*). Não é necessário ajustar a dose de Scemblix®.

Agentes cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas pelo asciminibe

- Substratos de CYP3A4 com índice terapêutico estreito

A coadministração de asciminibe com substrato de CYP3A4 (midazolam) aumentou a ASCinf e a Cmáx de midazolam em 28% e 11%, respectivamente, em participantes saudáveis que receberam Scemblix® na dose de 40 mg duas vezes ao dia.

Os modelos de PBPK preveem que a coadministração de asciminibe na dose de 80 mg uma vez ao dia aumentaria a ASCinf e a Cmáx de midazolam em 24% e 17%, respectivamente.

Deve-se ter cautela durante a administração concomitante de Scemblix® com substratos da CYP3A4 conhecidos por terem um índice terapêutico estreito, incluindo, entre outros, substratos da CYP3A4 fentanila, alfentanila, diidroergotamina ou ergotamina (consulte a seção 3 Características farmacológicas). Não é necessário ajustar a dose de Scemblix®.

- Substratos de CYP2C9

A coadministração de asciminibe com um substrato da CYP2C9 (varfarina) aumentou a ASCinf e a Cmáx de S-varfarina em 41% e 8%, respectivamente, em participantes saudáveis que receberam Scemblix® na dose de 40 mg duas vezes ao dia.

Os modelos de PBPK preveem que a coadministração de asciminibe na dose de 80 mg uma vez ao dia aumentaria a ASCinf e a Cmáx de S-varfarina em 52% e 4%, respectivamente.

Deve-se ter cautela durante a administração concomitante de Scemblix® com substratos da CYP2C9 conhecidos por terem um índice terapêutico estreito, incluindo, entre outros, fenitoína ou varfarina (consulte a seção 3 Características farmacológicas). Não é necessário ajustar a dose de Scemblix®.

Substratos de OATP1B ou BCRP

A coadministração de asciminibe na dose de 80 mg uma vez ao dia com um substrato OATP1B, CYP3A4 e P-gp (atorvastatina) aumentou a AUC_{inf} e a C_{máx} da atorvastatina em 14% e 24%, respectivamente, em indivíduos saudáveis. É

improvável que ocorram interações clinicamente relevantes entre Scemblix® em todas as doses recomendadas e substratos OATP1B.

Modelos PBPK predizem que a coadministração de asciminibe 40 mg duas vezes ao dia e 80 mg uma vez ao dia com um substrato BCRP (sulfassalazina) aumentaria a Cmáx da sulfassalazina em 334% e 342% e a ASCinf em 333% e 340%, respectivamente.

Modelos PBPK predizem que a coadministração de asciminibe 40 mg duas vezes ao dia e 80 mg uma vez ao dia com um substrato BCRP e OATP1B (rosuvastatina) aumentaria a Cmáx da rosuvastatina em 453% e 530% e a ASCinf em 190% e 202%, respectivamente.

Deve-se ter cautela durante a administração concomitante de Scemblix® em todas as doses recomendadas com substratos BCRP, incluindo, entre outros, sulfassalazina, metotrexatorosuvastatina. Consulte as reduções de dose dos substratos de BCRP, conforme recomendado em suas informações de prescrição.

A administração concomitante de Scemblix® com rosuvastatina deve ser evitada e estatinas alternativas devem ser consideradas. Se a coadministração não puder ser evitada, a dose de rosuvastatina deve ser reduzida, conforme recomendado em suas informações de prescrição.

Substratos P-gp de índice terapêutico estreito

Os modelos PBPK preveem que a coadministração de 40 mg duas vezes ao dia de asciminibe e 80 mg uma vez ao dia com um substrato P-gp (digoxina) aumentaria a Cmáx da digoxina em 30% e 38% e a ASC_{inf} em 20% e 22%, respectivamente.

Deve-se ter cautela durante a administração concomitante de Scemblix® em todas as doses recomendadas com substratos da gp-P conhecidos por terem um índice terapêutico estreito, incluindo, mas não limitado a digoxina, dabigatrana e colchicina.

Agentes que prolongam o intervalo QT

Deve-se ter cautela durante a administração concomitante de Scemblix® e os medicamentos com risco conhecido de Torsades de pointes, incluindo, entre outros, bepridil, cloroquina, claritromicina, halofantrina, haloperidol, metadona, moxifloxacino ou pimozida (consulte a seção 3. Características farmacológicas).

Interações medicamento-alimento

A biodisponibilidade de asciminibe diminui com o consumo de alimentos (consulte as seções 3. Características farmacológicas e 8. Posologia e Modo de usar).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Armazenar na embalagem original para proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Contém um dessecante. Não comer. Não remover o dessecante do frasco.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

Comprimidos revestidos de 20 mg: comprimidos revestidos amarelo-claro, redondos, biconvexos, com bordas biseladas, com aproximadamente 6,2 mm de diâmetro, sem sulco, gravados em relevo com o logotipo "Novartis" de um lado e "20" do outro lado.

Comprimidos revestidos de 40 mg: comprimidos revestidos violeta-branco, redondos, biconvexos, com bordas biseladas, com aproximadamente 8,2 mm de diâmetro, sem sulco, gravados em relevo com o logotipo "Novartis" de um lado e "40" do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Scemblix® deve ser iniciado por um médico com experiência no uso de terapias oncológicas.

Regime de dosagem

População-alvo geral

A dose diária total recomendada de Scemblix® é de 80 mg. Scemblix® 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.

Os pacientes que passam de 40 mg duas vezes ao dia para 80 mg uma vez ao dia devem começar a tomar Scemblix® uma vez ao dia, aproximadamente 12 horas após a última dose duas vezes ao dia, e, em seguida, continuar com 80 mg uma vez ao dia.

Os pacientes que passam de 80 mg uma vez ao dia para 40 mg duas vezes ao dia devem começar a tomar Scemblix®, aproximadamente 24 horas após a última dose de 80 mg (uma vez ao dia), e, em seguida, continuar com 40 mg duas vezes ao dia em intervalos de aproximadamente 12 horas.

Qualquer alteração no regime de dosagem fica a critério do responsável pela prescrição, conforme necessário para o tratamento do paciente.

O tratamento com Scemblix® deverá continuar contanto que seja observado benefício clínico ou até a ocorrência de toxicidade inaceitável.

Dose perdida

Regime de dosagem uma vez ao dia: Se uma dose de Scemblix® não for tomada por mais de 12 horas, deverá ser pulada e a próxima dose deve ser administrada de acordo com o cronograma.

Regimes de dosagem duas vezes ao dia: Se uma dose de Scemblix® não for tomada por mais de 6 horas, deverá ser pulada e a próxima dose deve ser administrada de acordo com o cronograma.

Modificações de dose

Para o gerenciamento de reações adversas ao medicamento, a dose de Scemblix® pode ser reduzida com base na segurança e tolerabilidade individuais, conforme descrito na Tabela 2. Se as reações adversas ao medicamento forem tratadas de maneira eficaz, Scemblix® pode ser reiniciado conforme descrito na Tabela 2.

Scemblix® deve ser permanentemente descontinuado em pacientes incapazes de tolerar uma dose diária total de 40 mg.

Tabela 2 Modificação da dosagem de Scemblix®

Dose inicial	Dose reduzida	Dose reiniciada
80 mg uma vez ao dia	40 mg uma vez ao dia	80 mg uma vez ao dia
40 mg duas vezes ao dia	20 mg duas vezes ao dia	40 mg duas vezes ao dia

A modificação da dosagem recomendada para o gerenciamento de reações adversas ao medicamento selecionadas é mostrada na Tabela 3.

Tabela 3 Modificação da dosagem de Scemblix® para o gerenciamento de reações adversas ao medicamento selecionadas

Reação adversa ao medicamento	Modificação da dosagem
Trombocitopenia e/ou neutropenia ANC ¹ < 1 × 10 ⁹ /L e/ou PLT ² < 50 × 10 ⁹ /L	Suspender Scemblix® até ser resolvido para ANC ≥ 1 × 10 ⁹ /L e/ou PLT ≥ 50 × 10 ⁹ /L. Se resolvido: <ul style="list-style-type: none">• Dentro de 2 semanas: reiniciar Scemblix® na dose inicial.• Após mais de 2 semanas: reiniciar Scemblix® em dose reduzida. No caso de trombocitopenia e/ou neutropenia graves recorrentes, suspender Scemblix® até a resolução para ANC ≥ 1 × 10 ⁹ /L e PLT ≥ 50 × 10 ⁹ /L e, em seguida, reiniciar com dose reduzida.

Reação adversa ao medicamento	Modificação da dosagem
Elevação assintomática de amilase e/ou lipase	
Elevação $> 2 \times \text{LSN}^3$	<p>Suspender Scemblix® até ser resolvido para $< 1,5 \times \text{LSN}$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se resolvido: reiniciar Scemblix® em dose reduzida. Se as reações retornarem em dose reduzida, descontinuar permanentemente Scemblix®. • Se não for resolvido: descontinuar permanentemente Scemblix®. Realizar testes diagnósticos para excluir pancreatite.
Reações adversas não hematológicas ao medicamento	
Reações adversas de grau 3 ou superior ⁴	<p>Suspender Scemblix® até a resolução para grau 1 ou inferior⁴.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se resolvido: reiniciar Scemblix® em dose reduzida. • Se não for resolvido: descontinuar permanentemente Scemblix®.

¹ ANC: contagem absoluta de neutrófilos; ² PLT: plaquetas; ³ LSN: limite superior normal. ⁴ Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) v 4.03.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose de pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave que recebem Scemblix® (consulte a seção 3. Características farmacológicas).

- Insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave que recebem Scemblix® (consulte a seção 3. Características farmacológicas).

- Pacientes pediátricos (com menos de 18 anos)

A segurança e a eficácia de Scemblix® em pacientes pediátricos (com menos de 18 anos) não foram estabelecidas.

- Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

Método de administração

Scemblix® deve ser administrado por via oral sem alimentos. O consumo de alimentos deve ser evitado pelo menos 2 horas antes e 1 hora depois da administração de Scemblix® (consulte a seção 3. Características Farmacológicas e 6. Interações medicamentosas).

Scemblix® comprimidos revestidos devem ser ingeridos inteiros e não devem ser quebrados, amassados ou mastigados.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Scemblix® foi avaliado em 356 pacientes com LMC Ph+ em fases crônicas (FC) e aceleradas (FA) recebendo Scemblix® como monoterapia. O perfil se baseia no *pool* de segurança do estudo pivotal de fase III A2301 (ASCEMBL) ($N = 156$ pacientes LMC Ph+ FC) e no estudo de fase I X2101, incluindo pacientes com:

- LMC Ph+ FC ($N = 115$);
- LMC Ph+ FC com mutação T315I ($N = 70$);
- LMC Ph+ FA ($N = 15$).

O *pool* de segurança ($N = 356$) inclui pacientes recebendo Scemblix® em doses de 10 a 200 mg duas vezes ao dia e 80 a 200 mg uma vez ao dia. No conjunto de dados consolidado, a duração mediana da exposição a Scemblix® foi de 167 semanas (intervalo: 0,1 a 439 semanas).

As reações adversas ao medicamento mais comuns de qualquer grau (incidência ≥ 20%) em pacientes que receberam Scemblix® foram dor musculoesquelética (38,8%), infecções do trato respiratório superior (29,5%), fadiga (28,9%), trombocitopenia (28,1%), cefaleia (26,4%), artralgia (24,4%) aumento de enzimas pancreáticas (23%), diarreia (22,5%), dor abdominal (22,2%), erupção cutânea (21,6%), hipertensão (20,8%) e náusea (20,8%). As reações adversas ao medicamento mais comuns grau ≥ 3 (incidência ≥ 5%) em pacientes que receberam Scemblix® foram trombocitopenia (18,5%), neutropenia (15,7%), aumento de enzimas pancreáticas (12,9%), hipertensão (11,2%) e anemia (5,3%).

Reações adversas graves ao medicamento ocorreram em 13,2% dos pacientes que receberam Scemblix®. As reações adversas graves ao medicamento mais frequentes (incidência ≥ 1%) foram derrame pleural (2,5%), infecções do trato respiratório inferior (2,2%), trombocitopenia (1,7%), pirexia (1,4%), pancreatite (1,1%), dor abdominal (1,1%), dor torácica não cardíaca (1,1%) e vômitos (1,1%).

O perfil de segurança previsto de Scemblix® na dose de 80 mg uma vez ao dia é semelhante à dose de 40 mg duas vezes ao dia, com base na análise de exposição-segurança.

Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento a partir de ensaios clínicos

As reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos (Tabela 4) são listadas por classe de órgãos e sistemas do MedDRA. Em cada classe de órgãos e sistemas, as reações adversas ao medicamento são classificadas de acordo com a frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem de gravidade decrescente. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento se baseia na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

Tabela 4 Reações adversas ao medicamento observadas com Scemblix® em estudos clínicos

Reações adversas ao medicamento	Scemblix® 40 mg 2×/dia ¹ N = 156 n (%) Todos os graus	Bosutinibe 500 mg 1×/dia ² N = 76 n (%) Todos os graus	Scemblix® 40 mg 2×/dia ¹ N = 156 n (%) Grau ≥ 3	Bosutinibe 500 mg 1×/dia ² N = 76 n (%) Grau ≥ 3	Scemblix® Pool de segurança ³ N = 356 (%) Todos os graus	Categoria de frequência ³ N = 356 Todos os graus
---------------------------------	--	---	--	---	--	---

Infecções e infestações

Infecção do trato respiratório superior ⁴	42 (26,9)	7 (9,2)	1 (0,6)	0	105 (29,5)	Muito comum
Infecção do trato respiratório inferior ⁵	6 (3,8)	3 (3,9)	1 (0,6)	0	28 (7,9)	Comum
Gripe	5 (3,2)	2 (2,6)	0	0	17 (4,8)	Comum

Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático

Trombocitopenia ⁶	46 (29,5)	16 (21,1)	35 (22,4)	7 (9,2)	100 (28,1)	Muito comum
Neutropenia ⁷	36 (23,1)	16 (21,1)	29 (18,6)	11 (14,5)	70 (19,7)	Muito comum
Anemia ⁸	16 (10,3)	7 (9,2)	2 (1,3)	3 (3,9)	47 (13,2)	Muito comum
Neutropenia febril	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	Incomum

Distúrbios do sistema imune

Hipersensibilidade	0	1 (1,3)	0	0	1 (0,3)	Incomum
--------------------	---	---------	---	---	---------	---------

Distúrbios endócrinos

Hipotireoidismo ⁹	2 (1,3)	1 (1,3)	0	0	5 (1,4)	Comum
------------------------------	---------	---------	---	---	---------	-------

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Reações adversas ao medicamento	Scemblix® 40 mg 2×/dia ¹ N = 156 n (%) Todos os graus	Bosutinibe 500 mg 1×/dia ² N = 76 n (%) Todos os graus	Scemblix® 40 mg 2×/dia ¹ N = 156 n (%) Grau ≥ 3	Bosutinibe 500 mg 1×/dia ² N = 76 n (%) Grau ≥ 3	Scemblix® Pool de segurança ³ N = 356 (%) Todos os graus	Categoria de frequência ³ N = 356 Todos os graus
Dislipidemia ¹⁰	9 (5,8)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	41 (11,5)	Muito comum
Diminuição do apetite	8 (5,1)	6 (7,9)	0	0	26 (7,3)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso						
Dor de cabeça	30 (19,2)	12 (15,8)	3 (1,9)	0	94 (26,4)	Muito comum
Tontura	14 (9,0)	2 (2,6)	0	0	53 (14,9)	Muito comum
Distúrbios oculares						
Visão embaçada	4 (2,6)	0	0	0	18 (5,1)	Comum
Olho seco	3 (1,9)	2 (2,6)	0	0	21 (5,9)	Comum
Distúrbios cardíacos						
Palpitações	4 (2,6)	0	0	0	17 (4,8)	Comum
Distúrbios vasculares						
Hipertensão ¹¹	23 (14,7)	4 (5,3)	12 (7,7)	3 (3,9)	74 (20,8)	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino						
Dispneia	8 (5,1)	4 (5,3)	0	0	36 (10,1)	Muito comum
Tosse	14 (9)	5 (6,6)	0	0	55 (15,4)	Muito comum
Derrame pleural	2 (1,3)	4 (5,3)	0	3 (3,9)	20 (5,6)	Comum
Dor torácica não cardíaca	9 (5,8)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	32 (9)	Comum
Distúrbios gastrointestinais						
Enzimas pancreáticas aumentadas ¹²	13 (8,3)	7 (9,2)	6 (3,8)	4 (5,3)	82 (23)	Muito comum
Vômito	12 (7,7)	20 (26,3)	2 (1,3)	0	64 (18)	Muito comum
Diarreia	20 (12,8)	55 (72,4)	0	8 (10,5)	80 (22,5)	Muito comum
Náusea	18 (11,5)	35 (46,1)	1 (0,6)	0	74 (20,8)	Muito comum
Dor abdominal ¹³	20 (12,8)	17 (22,4)	1 (0,6)-	2 (2,6)	79 (22,2)	Muito comum
Constipação	8 (5,1)	4 (5,3)	0	0	43 (12,1)	Muito comum
Pancreatite ¹⁴	0	0	0	0	9 (2,5)	Comum
Distúrbios hepatobiliares						
Enzima hepática aumentada ¹⁵	12 (7,7)	25 (32,9)	3 (1,9)	13 (17,1)	60 (16,9)	Muito comum

Reações adversas ao medicamento	Scemblix® 40 mg 2×/dia ¹ N = 156 n (%) Todos os graus	Bosutinibe 500 mg 1×/dia ² N = 76 n (%) Todos os graus	Scemblix® 40 mg 2×/dia ¹ N = 156 n (%) Grau ≥ 3	Bosutinibe 500 mg 1×/dia ² N = 76 n (%) Grau ≥ 3	Scemblix® Pool de segurança ³ N = 356 (%) Todos os graus	Categoria de frequência ³ N = 356 Todos os graus
Aumento da bilirrubina sérica ¹⁶	5 (3,2)	1 (1,3)	0	0	18 (5,1)	Comum

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Erupção cutânea ¹⁷	24 (15,4)	19 (25)	0	4 (5,3)	77 (21,6)	Muito comum
Prurido	8 (5,1)	5 (6,6)	0	1 (1,3)	45 (12,6)	Muito comum
Urticária	2 (1,3)	2 (2,6)	0	0	13 (3,7)	Comum

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Dor músculoesquelética ¹⁸	33 (21,2)	13 (17,1)	2 (1,3)	1 (1,3)	138 (38,8)	Muito comum
Artralgia	23 (14,7)	2 (2,6)	1 (0,6)	0	87 (24,4)	Muito comum

Distúrbios gerais e problemas no local de administração

Fadiga ¹⁹	33 (21,2)	9 (11,8)	3 (1,9)	1 (1,3)	103 (28,9)	Muito comum
Edema ²⁰	13 (8,3)	2 (2,6)	0	0	39 (11)	Muito Comum
Pirexia ²¹	6 (3,8)	7 (9,2)	2 (1,3)	1 (1,3)	38 (10,7)	Muito Comum

Investigações

Prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma	2 (1,3)	0	1 (0,6)	0	4 (1,1)	Comum
Aumento de creatina fosfoquinase sérica	4 (2,6)	3 (3,9)	3 (1,9)	1 (1,3)	13 (3,7)	Comum

¹ Duração mediana da exposição a Scemblix®: 156 semanas (intervalo: 0,1 a 256,3 semanas)

² Duração mediana da exposição a bosutinibe: 30,5 semanas (intervalo: 1 a 239,3 semanas).

³ Frequência com base no pool de segurança (A2301 e X2101) para eventos de todos os graus de Scemblix® (N = 356).

⁴ Infecção do trato respiratório superior inclui: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, faringite e rinite; ⁵ Infecções do trato respiratório inferior incluem: pneumonia, bronquite e traqueobronquite; ⁶ Trombocitopenia inclui: trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas; ⁷ Neutropenia inclui: neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos; ⁸ Anemia inclui: anemia, diminuição da hemoglobina e anemia normocítica;

⁹ O hipotireoidismo inclui: aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue, hipotireoidismo;

¹⁰ Dislipidemia inclui: hipertrigliceridemia, aumento do colesterol sérico, hipercolesterolemia, aumento de triglicerídeos séricos, hiperlipidemia e dislipidemia; ¹¹ Hipertensão inclui: hipertensão e aumento da pressão arterial; ¹² Aumento de enzimas pancreáticas inclui: aumento de lipase, aumento de amilase e hiperlipasemia; ¹³ Dor abdominal inclui: dor abdominal e dor abdominal alta; ¹⁴ Pancreatite inclui: pancreatite e pancreatite aguda;

¹⁵ Aumento de enzimas hepáticas inclui: alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gama-glutamiltransferase aumentada, transaminases aumentadas e hipertransaminasemia; ¹⁶ Aumento de bilirrubina sérica inclui: aumento de bilirrubina sérica, aumento de bilirrubina conjugada e hiperbilirrubinemia; ¹⁷ Erupção cutânea inclui: erupção cutânea e erupção maculopapular e erupção cutânea pruriginosa; ¹⁸ Dor musculoesquelética inclui: dor nas extremidades, dorsalgia, mialgia, dor óssea, dor musculoesquelética, dor no pescoço, dor musculoesquelética no peito e desconforto musculoesquelético; ¹⁹ Fadiga inclui: fadiga e astenia;

²⁰ Edema inclui: edema e edema periférico; ²¹ Pirexia inclui: pirexia e aumento da temperatura corporal.

A diminuição dos níveis de fosfato ocorreu como uma anormalidade laboratorial em 17,9% (todos os graus) e 7,1% (graus 3/4) dos 156 pacientes que receberam Scemblix® na dose de 40 mg, duas vezes ao dia.

Descrição de reações adversas ao medicamento selecionadas**Mielossupressão**

Houve trombocitopenia em 100 dos 356 (28,1%) pacientes que receberam Scemblix®, com reações de graus 3 e 4 relatados em 24 (6,7%) e 42 (11,8%) pacientes, respectivamente. Entre os pacientes com trombocitopenia grau ≥ 3 , o tempo mediano até a primeira ocorrência de reações foi de 6,14 semanas (intervalo: 0,14 a 64,14 semanas) com duração mediana de qualquer reação ocorrida de 2 semanas (IC de 95%, intervalo: 1,43 a 2 semanas). Dos 100 pacientes com trombocitopenia, 9 (2,5%) descontinuaram permanentemente Scemblix®, enquanto Scemblix® foi temporariamente interrompido em 44 (12,4%) dos pacientes devido à reação adversa ao medicamento.

Houve neutropenia em 70 dos 356 (19,7%) pacientes que receberam Scemblix®, com reações de graus 3 e 4 relatados em 26 (7,3%) e 30 (8,4%) pacientes, respectivamente. Entre os pacientes com neutropenia grau ≥ 3 , o tempo mediano até a primeira ocorrência de reações foi de 6,14 semanas (intervalo: 0,14 a 180,1 semanas) com duração mediana de qualquer reação ocorrida de 2 semanas (IC de 95%, intervalo: 1,43 a 2,14 semanas). Dos 70 pacientes com neutropenia, 6 (1,7%) descontinuaram permanentemente Scemblix®, enquanto Scemblix® foi temporariamente interrompido em 33 (9,3%) pacientes devido à reação adversa ao medicamento.

Houve anemia em 47 dos 356 (13,2%) pacientes que recebem Scemblix®, com reações de grau 3 ocorrendo em 19 (5,3%) pacientes. Entre os pacientes com anemia grau 3, o tempo mediano até a primeira ocorrência de reações foi de 30,43 semanas (intervalo: 0,43 a 207 semanas) com duração mediana de qualquer reação ocorrida de 0,869 semana (IC de 95%, intervalo: 0,29 a 1,71 semanas). Dos 47 pacientes com anemia, Scemblix® foi temporariamente interrompido em 2 (0,6%) pacientes devido à reação adversa ao medicamento.

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

10. SUPERDOSE

Há experiência limitada de superdosagem de Scemblix®. Em estudos clínicos, Scemblix® foi administrado em doses de até 280 mg duas vezes ao dia sem evidência de aumento da toxicidade. Medidas gerais de suporte e tratamento sintomático devem ser iniciados em casos de suspeita de superdosagem.

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

DIZERES LEGAIS

Registro:1.0068.1183

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Produzido por: Novartis Pharma Stein AG, Stein - Suíça

® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS 05.03.25
2025-PSB/GLC-1477-s
VPS9

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/06/2023	0593073/23-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/11/2021	4571161/21-5	11306 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO	12/06/2023	NA	VP1	20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
							NA	VPS1	
13/06/2023	0596962/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/06/2023	0596962/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/06/2023	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP2	20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS2	
15/12/2023	1427791236	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/12/2023	1400423/23-2	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	07/12/2023	Dizeres legais	VP3	20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
							Dizeres legais	VPS3	
11/01/2024	0037135244	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/01/2024	0037135244	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/01/2024	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP4	20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS4	
26/03/2024	0377592242	10451 - MEDICAMENTO	26/03/2024	0377592242	10451 - MEDICAMENTO	26/03/2024	NA	VP4	20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60

		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS5	40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
27/06/2024	0882796241	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/06/2024	0882796241	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/06/2024	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP5	20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
							9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS6	
17/12/2024	1726537/24-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2024	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP6	20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS7	
04/02/2025	0151945250	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/02/2025	0151945250	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/02/2025	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP7	20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS8	
03/04/2025	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2025	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/04/2025	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP8	20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS9	