



Brasília, DF | Setembro de 2025

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

### Asciminibe

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

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Henry Dan Kiyomoto - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Revisão**

Henrique Rodrigues de Oliveira – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Aline do Nascimento – CMTS/DGITS/SECTICS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS

#### **Patente**

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Perspectiva do paciente**

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

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

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## AValiação de Tecnologias em Saúde



De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma Prisma.....	20
Figura 2. A. Mostra a incidência dos eventos adversos acumulados no tempo. B. Mostra a prevalência dos eventos adversos acumulados no tempo. Fonte: Modificado de Hochhaus e cols. 2023(18).....	23
Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados segundo a ferramenta ROBINS-I.....	27
Figura 4. Estrutura esquemática do modelo. Fonte: Dossiê do demandante .....	32
Figura 5. Sobrevida livre de progressão (SLP) em função do nível de resposta atingido: comparação entre os dados extraídos do estudo de Shah et al. e as curvas aplicadas ao modelo.....	34
Figura 6. Sobrevida livre de progressão para FA e FB, ponderada pelas taxas de resposta asciminibe versus nilotinibe. ...	34
Figura 7. Sobrevida livre de progressão para fase acelerada e crise blástica, ponderada pelas taxas de resposta - asciminibe versus dasatinibe. ....	35
Figura 8. Sobrevida livre de progressão para fase acelerada e crise blástica, ponderada pelas taxas de resposta - asciminibe versus ponatinibe. ....	35
Figura 9. Sobrevida global de asciminibe vs. nilotinibe no modelo de custo-utilidade. ....	36
Figura 10. Sobrevida global de asciminibe vs. dasatinibe no modelo de custo-utilidade. ....	36
Figura 11. Sobrevida global de asciminibe vs. ponatinibe no modelo de custo-utilidade. ....	37
Figura 12. Tempo até a descontinuação de asciminibe versus nilotinibe aplicado ao modelo. ....	38
Figura 13. Tempo até a descontinuação de asciminibe versus dasatinibe aplicado ao modelo. ....	40
Figura 14. Tempo até a descontinuação de asciminibe versus ponatinibe aplicado ao modelo. ....	41
Figura 15. SLP e SG após TCTH para pacientes em fase crônica.....	43
Figura 16. SLP e SG após TCTH para pacientes com progressão da doença.....	44
Figura 17. Diagrama de Tornado: asciminibe versus ponatinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec. ....	52
Figura 18. Diagrama de dispersão: asciminibe versus ponatinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec. ....	53
Figura 19. Diagrama de Tornado: asciminibe versus nilotinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec. ....	54
Figura 20. Diagrama de dispersão: asciminibe versus nilotinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec. ....	54
Figura 21. Diagrama de Tornado: asciminibe versus dasatinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec. ....	55
Figura 22. Diagrama de dispersão: asciminibe versus dasatinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec. ....	56

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preço proposto pelo demandante e comparação com o PMVG 18% da tabela CMED do asciminibe.....	18
Tabela 2. Taxa de eventos adversos oclusivos artérias (EOA) do ponatinibe antes e após a reavaliação da análise interina. .....	24
Tabela 3. Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com nilotinibe– AIC e BIC. ....	38
Tabela 4. Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com dasatinibe – AIC e BIC. ....	39
Tabela 5. Extrapolação da curva de tempo até a descontinuação de asciminibe ajustada para a comparação com ponatinibe – AIC e BIC. ....	40
Tabela 6. Eventos adversos (grau $\geq 3$ ) inseridos no modelo. ....	42
Tabela 7. Utilidades extraídas do ASCEMBL. ....	44
Tabela 8. Decréscimo de utilidades para eventos adversos inseridos no modelo. ....	45
Tabela 9. Preço nos medicamentos utilizado no modelo de acordo com CMED. ....	46
Tabela 10. Frequência de utilização de recursos no monitoramento do tratamento medicamentoso por ciclo. ....	46
Tabela 11. Custos unitários dos recursos utilizados para o tratamento medicamentoso. ....	47
Tabela 12. Recursos aplicados por estado de saúde, a cada 3 meses. ....	47
Tabela 13. Regimes de quimioterapia utilizados para tratamento da crise blástica. ....	48
Tabela 14. Preços dos medicamentos utilizados no protocolo de quimioterapia para crise blástica. ....	48
Tabela 15. Custos de hospitalização na crise blástica. ....	49
Tabela 16. Custos trimestrais de manejo da doença por estado de saúde. ....	49
Tabela 17. Custo por evento adverso grave aplicado ao modelo. ....	50
Tabela 18. Uso de recursos e custos de fim de vida. ....	50
Tabela 19. Distribuições aplicadas à análise de sensibilidade probabilística. ....	51
Tabela 20. Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus ponatinibe .....	51
Tabela 21. Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus nilotinibe .....	53
Tabela 22. Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus dasatinibe. ....	55
Tabela 23. estimativa de pacientes adultos tratados em terceira linha. ....	57
Tabela 24. <i>Market Share</i> cenário base .....	57
Tabela 25. Taxas de difusão no cenário projetado. ....	57
Tabela 26. Custos do ASCIMINIBE e estado de saúde aplicados à AIO. ....	58
Tabela 27. Custos do NILOTINIBE e estado de saúde aplicados à AIO. ....	58
Tabela 28. Custos do DESATINIBE e estado de saúde aplicados à AIO. ....	58
Tabela 29. Custos do PONATINIBE e estado de saúde aplicados à AIO. ....	59

Tabela 30. Resultados da análise do impacto orçamentário (AIO) .....	59
----------------------------------------------------------------------	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia. ....	17
Quadro 2. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.....	19
Quadro 3. Avaliação da qualidade metodológica com a ferramenta AMSTAR-2.....	25
Quadro 4. Qualidade das evidências (GRADE).....	28
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	31
Quadro 6. Aprovação e indicação do uso de nome do asciminibe em outros países .....	60
Quadro 7: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos diagnosticados com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase.....	63
Quadro 8. Patentes vigentes para a tecnologia asciminibe depositadas no INPI. ....	67

## Sumário

LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE QUADROS	7
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	13
4.2. Tratamento recomendado	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
5.1. Preço proposto para a tecnologia	18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
6.1. Evidências apresentadas pelo demandante	19
6.2. Avaliação crítica das evidências	20
6.3. Evidência clínica	21
6.4. Qualidade metodológica dos estudos	25
6.5 Certeza da evidência	27
6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	30
6.6.1 Efeitos desejáveis	30
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
7.1. Avaliação econômica	31
7.1.1 Modelos	31
7.1.2 Parâmetros	33
7.1.3 Custos	46
7.1.3. Resultados	51
7.2. Análise de impacto orçamentário (AIO)	56
7.2.1 População elegível	56
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	60
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	62
10. ANEXO	64
11. REFERÊNCIAS	69



## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Novartis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento asciminibe para o 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), no Sistema Único de Saúde (SUS), visando avaliar sua incorporação de uso no SUS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse com a matéria.

Relatório preliminar

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Asciminibe

**Indicação:** 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)

**Demandante:** Novartis

**Contexto:** A LMC é um tipo de câncer que afeta os leucócitos, 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. A doença só tem cura com o transplante, mas não está disponível para todos e sua evolução clínica era uma redução na sobrevida dos pacientes de forma significativa. Contudo, devido a introdução dos medicamentos inibidores de tirosina quinase, houve avanço no prognóstico da doença. No entanto, existe resistência ou intolerância aos ITQs de primeira e segunda geração, que culminou na necessidade de desenvolvimento de novas opções terapêuticas. Recentemente o ponatinibe foi incorporado aos SUS como uma terceira linha de tratamento, opção única de tratamento nesta linha, pois o bosutinibe não foi incorporado ao SUS. O asciminibe é o primeiro inibidor Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket (STAMP) da proteína BCR-ABL1, prometendo ser mais específico e com menor quantidade de eventos adversos. Ele é indicado para pacientes com LMC-FC que falharam em duas ou mais terapias anteriores com ITQs e será analisado neste relatório em relação a sua eficácia, custo-efetividade e seu impacto orçamentário com o preço proposto pelo demandante.

**Pergunta:** Asciminibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC-FC Ph+) resistentes ou intolerantes ao tratamento com pelo menos duas linhas terapêuticas com inibidores da tirosina quinase (ITQs), quando comparado a outros ITQs que estão disponíveis no SUS?

**Evidências científicas:** Não foi identificado nenhum ensaio clínico de comparação direta para o cenário de incorporação do asciminibe. Não foram identificados ensaios clínicos com braço comum, para entender possíveis benefícios foi identificado dois estudos de revisão sistemática com análise comparativa usando a comparação indireta ajustada por correspondência (*matching-adjusted indirect comparison*-MAIC). Na comparação do asciminibe vs ponatinibe foi encontrado benefício a favor do asciminibe para os desfechos de taxa de resposta molecular maior (RMM) no seguimento de 6 e 12 meses. Na comparação do asciminibe vs nilotinibe/dasatinibe foi encontrado benefício a favor do asciminibe para o desfecho de resposta citogenética maior (RCM) nos seguimentos de 6 e 12 meses. No entanto, apesar do uso do método MAIC, a síntese dos resultados advém de uma comparação indireta, que envolveu ensaio clínico e estudos observacionais, o que resulta em uma certeza de evidência muito baixa.

**Avaliação econômica:** O modelo econômico foi desenvolvido para avaliar a custo-utilidade de asciminibe em comparação com outros três tratamentos (ponatinibe, dasatinibe e nilotinibe). O modelo usou uma abordagem de sobrevida particionada para capturar diferenças relevantes nos custos e desfechos entre as estratégias de tratamento. A análise usou o pressuposto que o asciminibe foi superior aos comparadores e as probabilidades de transição foram estimadas a

partir de desfechos intermediários, e, principalmente, devido ao preço do medicamento, os resultados mostraram que para obter o benefício adicional, o asciminibe também é mais custoso que os comparadores. Na comparação com o ponatinibe, a RCUI calculada foi de R\$ 109.711,00 por AVAQ ganho. Quando comparado com ITQs de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe), o asciminibe obteve uma RCUI de R\$ 189.999,00 e R\$ 206.114,00, respectivamente.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário da incorporação de asciminibe, indicou um aumento de custos de R\$ 2.977.740 e R\$ 642.520 no primeiro e quinto anos de análise, respectivamente, com R\$ 7,21 milhões acumulados em 5 anos para uma curva de incorporação de 10% a 50% em 5 anos.

**Experiência internacional:** As agências Canadian Agency for Drugs - Agence des médicaments du Canada (CAD-AMC), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e o governo australiano, por meio do The Pharmaceutical Benefits Scheme (BPS), emitiram recomendação favorável ao uso do asciminibe no tratamento da LMC Ph+, em fase crônica, para pacientes adultos previamente tratados com dois ou mais ITQs.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foi identificada uma tecnologia para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos diagnosticados com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQs). O medicamento olverembatinibe atua em diferentes alvos, inibindo a tirosina quinase fosfoinositideo 3, Kit, Flt3 e Src; e como antagonista do receptor PDGF e FGF. A tecnologia não possui registro para nenhuma indicação nas agências sanitárias Anvisa, EMA e FDA.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 52/2025 esteve aberta de 28/5/2025 a 6/6/2025 e recebeu 14 inscrições. Em seu relato, o participante informou que, após o diagnóstico em 2021, fez uso do imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, mas os medicamentos causavam eventos adversos intensos e apresentavam baixa resposta ao tratamento. Sem indicação para o ponatinibe, iniciou o tratamento com o asciminibe no final de 2022. Desde então, mencionou melhora significativa na resposta ao tratamento e na qualidade de vida. Os eventos adversos anteriores desapareceram e, atualmente, sente apenas náusea matinal.

**Considerações finais:** Ressaltou-se a necessidade de um posicionamento mais definido quanto à linha de tratamento, compreendendo-se que a indicação seria para a terceira linha. Nesse sentido, concluiu-se que não seria apropriado estabelecer comparações com terapias de segunda linha, mas sim com o ponatinibe, atualmente utilizado na terceira linha. Assim, a análise das evidências deveria concentrar-se prioritariamente na comparação com o ponatinibe e, à luz da ausência de superioridade ou inferioridade clínica em relação a este, uma nova perspectiva para a avaliação econômica poderia ser considerada. No que se refere à análise econômica, reconheceu-se que o modelo empregado apresenta boa representatividade da história natural da doença, contudo, destacou-se a necessidade de que o preço proposto resulte em uma avaliação econômica equivalente à do ponatinibe, uma vez que o asciminibe se posiciona como alternativa terapêutica a este fármaco. Quanto à análise de impacto orçamentário, observou-se que alguns aspectos da modelagem não estavam suficientemente claros, sendo necessário o envio de uma descrição mais detalhada para possibilitar melhor compreensão e resolver incertezas dos resultados apresentados, principalmente na expectativa com descontos significativos, e uma nova proposta de preço.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Aos 04 dias do mês de agosto de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 144ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por maioria simples pela recomendação desfavorável sobre a incorporação do asciminibe para o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC Ph+), em fase crônica, para pacientes adultos previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase. Os fatores preponderantes para a decisão foram: a) necessidade de clareza sobre o posicionamento da linha de tratamento e assim apresentação de dados de eficácia e efetividade; b) necessidade de proposta de equiparação de preços com outros medicamentos vigentes no protocolo, em caso do mesmo ser alocado como segunda ou como terceira linha; c) Que o fabricante explique sobre a proposta comercial e a validade para a forma de pactuação e distribuição; d) esclarecimento da análise de impacto orçamentária.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer surge a partir de uma mutação genética que altera o DNA da célula, assim, passa a receber instruções errôneas para as suas atividades(1). Acredita-se que a leucemia mieloide crônica (LMC) é iniciada quando uma célula-tronco hematopoiética adquire a translocação recíproca dos cromossomos 9 e 12 [t(9;22) (q11;34)], que o correlato citogenético é o cromossomo da Filadélfia(2). Esta translocação provoca a fusão dos genes *Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1* (ABL1) e *breakpoint cluster region protein* (BCR), formando o gene de fusão BCR-ABL1. Este gene codifica a produção anormal da proteína BCR-ABL, uma tirosina quinase que permanece continuamente ativa a região ABL, estimulando o crescimento e a multiplicação celular(3,4).

O termo mieloide crônica advém do tipo de glóbulo acometido, chamado mieloide e da velocidade de crescimento destas células. Ainda assim, a LMC pode estar em três fases distintas, fase crônica (FC), fase de transformação ou acelerada (FT), fase blástica ou aguda (FB)(5).

A LMC é estimada ocorrer em 15% de todas as leucemias, no Brasil, a deduzir de dados da organização mundial da saúde (OMS)(6), em 2022 houve 11.859 casos de leucemia, assim uma estimativa de 0,56 casos para cada 100.000 habitante. É um mais comum nos homens e sua prevalência aumenta com o aumento da faixa etária, com mediana de idade de 67 anos.

A LMC é classificada como uma “neoplasia mieloproliferativa”, pois a doença apresenta uma produção anormal de células sanguíneas, apresentando uma superprodução de glóbulos brancos e de evolução lenta no crescimento das células alteradas. Na fase crônica a maioria dos pacientes são assintomáticos, ou podem ter sinais e sintomas de anemia, fadiga, mal-estar, infecções, sangramento, com aumento dos sinais e sintomas de acordo com a evolução da fase da doença. A doença é muitas vezes descoberta em um hemograma (7).

A LMC ocorre em três fases distintas: crônica (FC), de transformação ou acelerada (FT) e blástica ou aguda (FB). Atualmente a classificação das neoplasias mieloides e leucemias agudas da OMS de 2017(8) é o sistema mais aceito para o diagnóstico e classificação da LMC.

A doença é classificada de acordo com os achados no exame sanguíneo e é definido no PCDT da LMC(5) da seguinte forma:

#### **LMC em fase crônica (LMC-C)**

A LMC-C apresenta-se com leucocitose ( $12-1.000 \times 10^9$  células/L, com mediana de  $100 \times 10^9$  células/L). Não se observa displasia significativa da medula óssea. Os blastos geralmente estão abaixo de 2% da leucometria global. Observa-se basofilia absoluta e a 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  $1.000 \times 10^9$  plaquetas/L. A

trombocitopenia não é comum. Ao exame da medula óssea, a celularidade está 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. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, 40%-50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da medula óssea mostra moderada a marcada fibrose reticulínica em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com um número aumentado de megacariócitos, aumento do volume do baço e um pior prognóstico.

#### **LMC em fase de Transformação (LMC-T)**

- a) Aumento persistente da leucometria ( $> 10 \times 10^9$  células/L) ou de esplenomegalia não responsiva à terapia;
- b) Trombocitose ( $> 1.000 \times 10^9$  células/L) não responsiva à terapia;
- c) Trombocitopenia persistente ( $< 100 \times 10^9$  células/L) e não devido à terapia;
- d) Evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica;
- e) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico;
- f) 10%-19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;
- g) Anormalidades cromossômicas adicionais nas células Ph+ (duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia 19), cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2, ao diagnóstico; ou
- h) Qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia. Os critérios de “a” a “d” estão mais associados à transição de LMC-C para LMC-T, enquanto os critérios “e” e “f” são mais indicativos de uma transição entre as LMC-T e a LMC-B. Embora modificações e novas sugestões desses critérios venham sendo sugeridas, recomenda-se que eles sejam tomados como indicativos de progressão de doença. A LMC-T normalmente se apresenta resistente ao tratamento medicamentoso.

#### **LMC na fase Blástica (LMC-B)**

A LMC-B, também chamada de crise blástica, é diagnosticada quando:

- a) A quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou, na medula óssea, se encontrar  $\geq 20\%$  de blastos entre as células nucleadas da medula óssea; ou
- b) Quando há proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral (cloroma).

No manejo da doença também há uma classificação de risco, escore de Sokal(9), escore de Hasford (ou Euro)(10) e análise de risco de EUTOS(11). Mas a conduta inicial não é alterada pela classificação de risco.

Por fim, de forma resumida, o racional clínico entende a doença como uma alteração do gene, a BCR-ABL, que estimula as células a produzirem uma proteína anormal chamada “BCR-ABL tirosina quinase”, sinalizando para as células-tronco do sangue produzirem muitos granulócitos, chamados de “células leucêmicas” ou “células da LMC” que são produzidas muito rápido e possuem vida média superior às células não mutadas. Estes granulócitos podem se agrupar na medula óssea e eliminar os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas saudáveis (4,7).

#### **4.2. Tratamento recomendado**

Segundo o PCDT da LCM de 2021(5), no tratamento da LMC, as opções são semelhantes independente da fase que os pacientes se encontram, mas os pacientes com LMC em fase de transformação e blástica são menos propensos a obter uma resposta de longo prazo a qualquer um dos medicamentos (12). A fase blástica da LMC pode evoluir para leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda. Nesta eventualidade, deve-se seguir os protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

De forma geral, o tratamento medicamentoso da LMC em fase crônica é realizado com o inibidor da tirosina quinase (ITQ), sendo que a 1ª linha de tratamento é o mesilato de imatinibe na dosagem de 400mg/dia. Na falha terapêutica ou de toxicidade ao mesilato de imatinibe, preconiza-se os ITQs de segunda geração, ou dasatinibe na dosagem de 100mg/dia uma vez ao dia, ou o nilotinibe na dosagem de 800mg/dia (400mg duas vezes ao dia), sendo esse último mais indicado a depender da mutação da LMC; se não identificado nenhuma mutação específica, pode-se optar pelo dasatinibe como o ITQ de 2ª linha, uma vez que o nilotinibe cursa com menor adesão devido ao esquema terapêutico. Quando a LMC se encontra nas fases FT e FB as indicações são similares com doses mais altas, maiores detalhes podem ser verificados no PCDT de LMC (5).

O objetivo do tratamento é manter a doença em remissão com os níveis celulares sanguíneos controlados, mas infelizmente alguns pacientes não respondem ao tratamento de 1ª e 2ª linha ou tem problemas com a toxicidade, e uma terceira linha é necessária. No PCDT de LMC, publicada no ano de 2021, o tratamento de 3ª linha da LMC é de 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) e, em 2021, não havia previsão de uso de outra tecnologia. Em 2023 foi solicitado pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) a incorporação do ponatinibe, e após analisado e discutidos os aspectos técnicos, foi recomendado a sua não incorporação.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (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. 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 (5), no entanto, essa intervenção é viável para poucos pacientes, devido à necessidade de um doador compatível.

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, o ponatinibe e o asciminibe(13,14).

Em 2025, houve a solicitação de incorporação no SUS do ponatinibe para os pacientes adultos com LMC de fase crônica, acelerada ou blástica que são resistentes ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado, e com base na recomendação da Conitec, a Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), do ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda

geração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde(15). Mas o asciminibe (Scemblix®) ainda não foi avaliado pelo Ministério da Saúde do Brasil, para sua incorporação na perspectiva do SUS, e será o foco deste relatório.

Relatório preliminar



## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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 simula a ação do miristoil, cuja função é manter a quinase ABL1 inativa, resultando na inibição da atividade dessa enzima (16).

Devido ao alvo diferente do asciminibe, com maior seletividade quando comparado com os outros inibidores de tirosina quinase, por atuar no bolso de miristoil, asciminibe possui pouca ação inespecífica, resultando em menos eventos adversos inespecíficos.

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento (administração via oral)
<b>Princípio ativo</b>	Cloridrato de asciminibe
<b>Nome comercial</b>	Scemblix™
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos de 40 mg e 20 mg, embalagens contendo 60 comprimidos
<b>Posologia</b>	Administração via oral. A dose diária total recomendada é de 80 mg. O 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 cloridrato de asciminibe.
<b>Detentor do registro</b>	Novartis Biociências S.A
<b>Fabricantes</b>	Novartis Biociências S.A
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	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)
<b>Indicação proposta pelo demandante</b>	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)
<b>Patente*</b>	BR112014026383 (produto, vigência prevista até 09/05/2033)*.

Fonte: "Scemblix™ (Cloridrato de asciminibe) [Bula]" e Dossiê do demandante. \* Para mais informações, consultar o ANEXO

### 5.1. Preço proposto para a tecnologia

Tabela 1. Preço proposto pelo demandante e comparação com o PMVG 18% da tabela CMED do asciminibe

Apresentação	Preço proposto pelo demandante	Preço máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Preço praticado em compras públicas (DLOG)#
Caixa com 60 cápsulas de 20mg	R\$ 7.630,38	R\$ 13.250,19	Não foi identificado compras públicas
Caixa com 60 cápsulas de 40 mg	R\$ 12.285,84	R\$ 21.334,41	Não foi identificado compras públicas

\*CMED, acessada em julho de 2025. Acessado em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

#Não foi identificado compra de Selumetinibe no Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em julho de 2025. Acessado em: <http://bps-legacy.saude.gov.br/login.jsf>

O preço proposto para incorporação do cloridrato de asciminibe para 20 mg (R\$7.630,38) e de 40 mg (R\$ 12.285,84) representa um desconto de 42,5% sobre o PMVG com 18% de imposto.

A estimativa do custo anual do tratamento com cloridrato de asciminibe considerou a posologia recomendada de 80 mg/dia, administrando 1 comprimido de 40 mg duas vezes ao dia por via oral, e desta forma, ficou estimada em R\$ 147.430,08.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste capítulo é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pela Novartis, sobre eficácia e segurança do asciminibe 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), visando avaliar sua incorporação no SUS.

### 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências cuja estruturação encontra-se no Quadro 2, abaixo.

Quadro 2. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, adultos, e previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (ITQs)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Asciminibe
<b>Comparação</b>	Ponatinibe (principal) e inibidores de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe)
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	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
<b>Desenho do estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados. Na ausência desses, estudos observacionais comparativos.

Pergunta: Asciminibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, resistente ou intolerante ao tratamento com pelo menos duas linhas terapêuticas com inibidores da tirosina quinase (ITQs)?

O demandante, inseriu como comparador o bosutinibe, mas este não está incorporado no SUS, e a secretaria executiva (SE) entendeu que não deve fazer parte das análises. Além disso, mesmo entendendo que o principal comparador é o ponatinibe, foi mantido as análises com os comparadores de segunda geração, nilotinibe e dasatinibe, devido a possibilidade de troca entre estes inibidores caso haja falha de um deles.

Com base na pergunta de acrônimo PICO (P: população, I: intervenção e C: comparação) estruturada e por meio de estratégias de busca realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Embase, Cochrane library no dia 24 de janeiro de 2025 pelo demandante. Utilizou-se vocabulário controlado das bases de pesquisa e que incluíram apenas descritores relacionados à doença e à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca.

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, as estratégias podem ser vistas no Anexo I.

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

Desta forma, foram selecionados dois estudos, e incluídos dois estudos como complemento das evidências. O fluxograma da busca pelas evidências pode ser observado na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

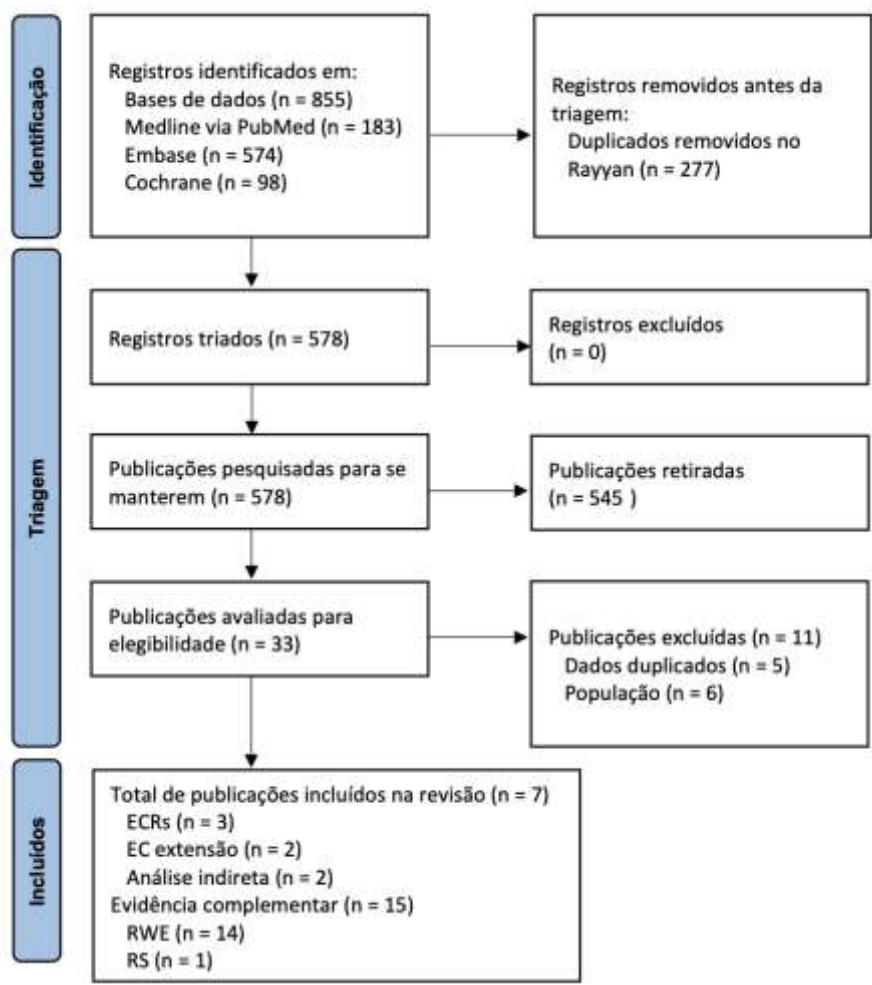


Figura 1. Fluxograma Prisma  
Fonte: Dossiê do demandante (Novartis)

6.2. Avaliação crítica das evidências

Mesmo considerando a busca adequada, considerou-se relevante a realização da atualização da busca nas bases de dados, em 14 de maio de 2025 pela SE com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, visto que a busca foi realizada no mês de janeiro de 2025. A estratégia de busca utilizada foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO como demonstrado no Quadro 2 e a busca foi realizada nas bases Medline (via Pubmed), Embase, The Cochrane Library, LILACS e no portal ClinicalTrials.gov. A estratégia de busca utilizada pela Conitec foi semelhante ao do

demandante. Nenhum estudo adicional foi identificado além das citadas pelo demandante na busca realizada em 14/05/2025.

### 6.3. Evidência clínica

O demandante identificou 22 estudos, sendo 3 publicações oriundas de um ensaio clínico randomizado (17–19), duas extensões de ensaios clínicos (20,21), uma revisão sistemática (22), dois estudos de análise indireta (23,24) e 14 estudos de evidências de mundo real (RWE), sendo 8 em forma de resumo (25–34) e seis em forma de texto completo (35–39). O demandante descreveu que a principal evidência do dossiê está amparada nos dados do ECR ASCEMBL (17–19), que compararam o asciminibe com o bosutinibe, mas como o bosutinibe não está incorporado no SUS, é inadequado na perspectiva desta demanda, as 3 publicações oriundas do ensaio clínico randomizado ASCEMBL (17–19) foram excluídos na descrição desta análise, apesar dos dados do estudo ASCEMBL terem sido utilizados na comparação indireta com uso de metodologia MAIC (do inglês, *matching-adjusted indirect comparison*) nos estudos incluídos estudo e mostrarem o benefício da tecnologia nos pacientes com LMC, dado os resultados obtidos em relação ao grupo comparador ativo.

Além disso, os 14 estudos de evidência de mundo real (RWE) são estudos de coorte de braço único com descrição de diversos desfechos, de diversos países e populações diferentes e, com definição dos desfechos que podem diferir entre os estudos, desta forma, serão analisados com ressalvas, no contexto do cenário de incorporação, para melhor entender o tamanho do efeito do asciminibe de forma isolada.

Desta forma, é importante ressaltar que não há estudos *head-to-head* que compararam o asciminibe aos outros ITQs (ponatinibe, nilotinibe e dasatinibe) contextualizados nesta análise, e, desta forma, estudos de revisão sistemática de ensaios não randomizados foram usados como evidência na comparação entre o asciminibe e os ITQs (ponatinibe, nilotinibe e dasatinibe).

#### 6.3.1 Comparação indireta: análise de comparação ajustada por MAIC

Estudo de Atallah e col., 2023 (23)

Devido a falta de estudos *head-to-head* entre o asciminibe e outros ITQs (ponatinibe, nilotinibe e dasatinibe), os pesquisadores realizaram a análise de comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) sem ancoragem, 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. No 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). Antes da realização das análises, fatores prognósticos potencialmente importantes

foram classificados em ordem de importância com base em seu impacto sobre os desfechos. Nove fatores foram identificados como as variáveis prognósticas mais importantes: sexo, idade inicial, raça, resposta citogenética parcial (RCP) na linha de base, número de ITQs anteriores recebidos antes da entrada do estudo, resistência a ITQs anteriores, intolerância a ITQs anteriores, status de mutação e status *Eastern Cooperative Oncology Group Performance* (ECOG-PS). Os desfechos avaliados foram a taxa de resposta molecular maior (RMM) aos 6 e 12 meses de seguimento, a taxa de resposta citogenética completa (RCC) aos 6 e 12 meses de seguimento, o tempo até a RMM e RCC, e o tempo até a descontinuação do tratamento (TTD).

A revisão sistemática da literatura identificou cinco estudos que poderiam ser utilizados para a comparação com o asciminibe(17): ponatinibe (PACE(40)), nilotinibe (41,42), e dasatinibe (41,43,44). O asciminibe mostrou resultados favoráveis para o desfecho RMM aos 6 meses, risco relativo [RR] 1,55 e intervalo de confiança de 95% [IC95% 1,02 a 2,36], e aos 12 meses, RR 1,48 [IC95% 1,03 a 2,14] quando comparado ao ponatinibe. Para o desfecho RCC os resultados não foram estatisticamente significantes, aos 6 meses com RR 1,11 [IC95% 0,81 a 1,52] e aos 12 meses, RR 0,97 [IC95% 0,73 a 1,28]. Quando comparado ao dasatinibe, na análise do desfecho RMM, no seguimento de 6 meses, o asciminibe não mostrou superioridade estatisticamente significativa, RR 1,52 [IC95% 0,66 a 3,53]. No entanto, para o desfecho RCC o asciminibe foi superior ao nilotinibe/dasatinibe, RR 3,57 [IC95% 1,42 a 8,98] aos 6 meses e aos 12 meses, RR 2,03 [IC95% 1,12 a 3,67]. A mediana TTD não foi alcançada para asciminibe no estudo ASCEMBL e o pós-ajuste implicou um TTD mais prolongado, enquanto o ponatinibe foi de 11 meses e o dasatinibe foi de 14 meses. Em relação aos desfechos de segurança, não foi possível realizar as análises devido ao tempo de exposição muito diversificado e as diferentes definições dos eventos adversos.

Limitações: Entre os estudos incluídos na análise, apesar do método MAIC para mitigar os possíveis vieses que envolvem comparações de estudos diferentes, 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, e diversos desenhos de estudos, como ensaios não randomizados e estudos de braço único foram incluídos na análise.

#### Estudo de Garcia-Gutierrez e cols., 2024 (45)

Os autores desenvolveram uma MAIC, que comparou asciminibe com o ponatinibe. O estudo utilizou dados individuais de pacientes extraídos dos estudos fase II que avaliaram a eficácia de ponatinibe (PACE (46) e OPTIC (47)) e dados do estudo fase I(48) e fase III do asciminibe(17). O processo de ajuste considerou fatores-chave, incluindo idade, sexo, raça, status de desempenho *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG) ), número de ITQs previamente utilizados e nível basal do transcrito BCR-ABL1 antes do início do tratamento e foram considerados apenas pacientes sem resposta no início dos estudos. 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). A análise excluiu pacientes com BCR-ABL1  $\leq 1\%$  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. O estudo considerou diferentes cenários para as análises, incluindo a população geral e subgrupos. Os resultados do estudo não foram apresentados em risco relativo e sim em redução o risco absoluto (RRA), para o desfecho RMM a RRA foi de 7,62% (IC95% 0,48% a 14,77%) aos 6 meses e de 6.84% (IC95% -0.95% a 14.62%) ambos os resultados a favor do ponatinibe. Na análise de subgrupo que envolveu pacientes com a mutação T315L os resultados foram ainda mais favoráveis ao ponatinibe e os resultados para o subgrupo de pacientes sem a mutação T315L não houve diferença estatisticamente significativa entre o ponatinibe e o asciminibe.

## Eventos adversos

Nas análises das revisões sistemáticas de comparação por MAIC, houve vários desafios e nos estudos incluídos, houve várias diferenças nos principais fatores que influenciam os desfechos de segurança, como: definição e classificação dos eventos adversos, frequência e gravidade dos eventos adversos e duração da exposição ao tratamento. Como resultado, o ajuste para as diferenças nas características basais não foi viável e os MAICs não puderam ser usados para avaliar os desfechos de segurança. Desta forma, os eventos adversos serão descritos a partir dos estudos de cada tecnologia

Os eventos adversos do asciminibe foram avaliados no estudo ASCEMB(17) e do seguimento de 96 semanas (49). 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. Desta forma, o asciminibe tem uma menor incidência de eventos adversos graves, além de baixo risco de eventos cardiovasculares. A Figura 2 mostra os principais eventos adversos do asciminibe ao longo do tempo.

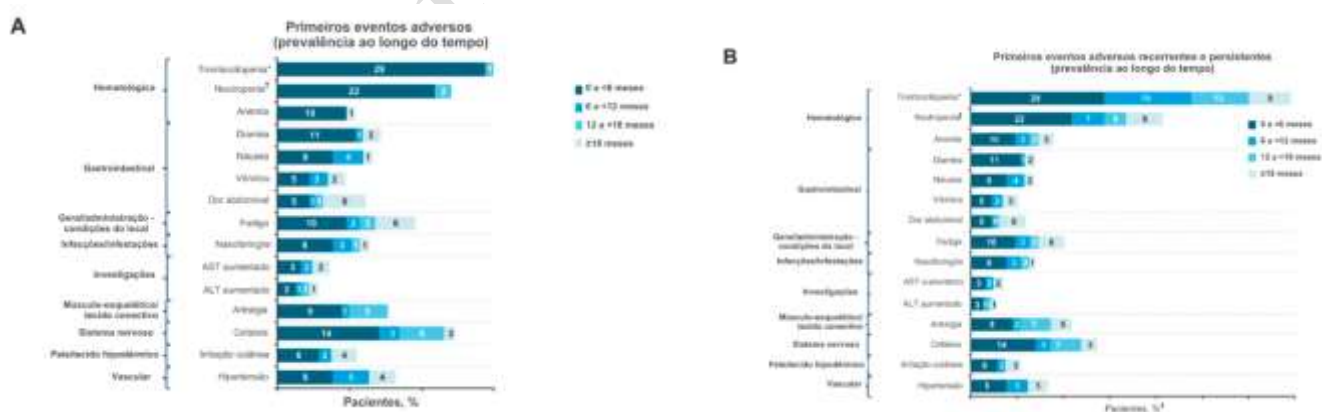


Figura 2. A. Mostra a incidência dos eventos adversos acumulados no tempo. B. Mostra a prevalência dos eventos adversos acumulados no tempo. Fonte: Modificado de Hochhaus e cols. 2023(18)



A exposição ao ponatinibe mostrou uma alta incidência de eventos adversos oclusivos, observados em cerca de 30% dos pacientes participantes do estudo PACE. (46) Que levou o estudo OPTIC a propor um ajuste de dose, mesmo assim o ponatinibe continuou demonstrando um aumento no risco de desenvolvimento de eventos oclusivos arteriais (EOA), os 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.(50,51) Nos estudos de fase 2, do ponatinibe sem comparador, foram identificados 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, e taxas de descontinuação de tratamento devido aos eventos adversos, Tabela 2. (46)

Tabela 2. Taxa de eventos adversos oclusivos artérias (EOA) do ponatinibe antes e após a reavaliação da análise interina.

EOA	Não ajustados, n (%)		Ajustados, n (%)	
	Qualquer	Graves	Qualquer	Grave
<b>Qualquer</b>	84 (31%)	69 (26%)	57 (21%)	54 (20%)
<b>Cardiovascular</b>	42 (16%)	33 (12%)	26 (10%)	25 (9%)
<b>Cerebrovascular</b>	35 (13%)	28 (10%)	26=5 (9%)	22 (8%)
<b>Vascular periférico</b>	38 (14%)	31 (11%)	31 (11%)	26 (10%)
<b>Exposição ajustada para novos EOA, pacientes com eventos por 100 pacientes-ano</b>	11,3	9,3	8,7	8,1

EOA: eventos oclusivos arteriais

Fonte: Januzzi e cols., 2022(52)

No estudo de Giles e cols., 2010 (53), que estudou o Nilotinibe, os eventos não hematológicos mais comumente relatados, possivelmente relacionados ao nilotinibe, e de qualquer grau de gravidade, foram erupção cutânea (28% em fase crônica (CP), 19% em fase acelerada (AP)), náusea (15% CP, 10% AP), prurido (15% CP, 10% AP), cefaleia (13% CP, 5% AP) e fadiga (10% CP, 10% AP). Os eventos adversos hematológicos de grau 3 ou 4 mais comumente relatados, possivelmente relacionados ao nilotinibe, foram neutropenia (23% CP, 33% AP) e trombocitopenia (28% CP, 19% AP). Outras anormalidades laboratoriais de grau 3 ou 4 comumente relatadas foram hiperfosfatemia (13% CP, 24% AP), níveis elevados de bilirrubina total (8% CP, 14% AP), níveis elevados de lipase (25% CP, 10% AP), hipocalemia (5% CP, 10% AP), hiperglicemia (13% CP, 5% AP), hipermagnesemia (11% CP, 11% AP), hipocalcemia (10% CP, 19% AP) e níveis elevados de alanina transaminase (8% CP, 14% AP). Eventos cardíacos ocorreram em seis pacientes com PC (arritmia atrial (n= 1), arritmia ventricular (n= 2), outras arritmias (n= 1), insuficiência cardíaca (n= 1), isquemia miocárdica (n= 1) e infarto do miocárdio (n= 1) e nenhum em pacientes com PA.

No estudo de Tan e cols., 2019 (44), que estudou o dasatinibe, os eventos adversos não hematológicos (EAs) foram na maioria leves. Os EAs não hematológicos mais comuns (todos os graus) foram, fadiga (50%), cefaleia (39,6%), dor musculoesquelética (37,5%) e dor abdominal (33,3%). Derrame pleural (todos os graus) ocorreu em 10,4% dos pacientes e o único derrame pleural de grau 3 e 4 que resultou em redução da dose ocorreu em 1 paciente tratado com dasatinibe como terapia de segunda linha. Os EAs hematológicos geralmente ocorreram dentro de 1 ano de tratamento com



dasatinibe. EAs hematológicas de grau 1/2 e 3/4 ocorreram em 16,7 e 45,8% dos pacientes, respectivamente. Entre 22 pacientes que sofreram eventos adversos hematológicos de grau 3/4 (principalmente trombocitopenia), os eventos adversos não tiveram duração prolongada, e foram bem tolerados, enquanto os eventos adversos que levaram à redução da dose ocorreram em 6 pacientes (2 na segunda linha, 4 na terceira linha). Esses 6 pacientes também sofreram eventos adversos hematológicos quando foram tratados anteriormente com imatinibe ou nilotinibe antes da troca para dasatinibe. Os outros 5 dos 11 pacientes intolerantes ao imatinibe ou nilotinibe toleraram bem o dasatinibe durante a terapia. Quatro em cada 5 (80%) pacientes trocaram de nilotinibe por dasatinibe porque a intolerância hematológica não superou os eventos adversos hematológicos de grau 3/4, o que resultou na redução da dose, assim como 2 em cada 6 (33,3%) pacientes trocaram de imatinibe por dasatinibe devido à intolerância hematológica.

#### 6.4. Qualidade metodológica dos estudos

Dada a falta de instrumentos padronizados e adequados para avaliação da qualidade metodológica dos estudos de comparação indireta, com metodologia MAIC, utilizou-se a ferramenta AMSTAR-2 (54) para avaliar a qualidade metodológica da revisão sistemática da literatura conduzida para recuperação dos estudos.

Quadro 3. 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

No Quadro 3 podemos observar a análise da qualidade dos estudos das revisões sistemáticas analisadas e ambas contêm mais de uma falha crítica e mais do que uma falha não crítica e desta forma o resultado pode apresentar dados seletivos, e pode fornecer resultados enviesados. (55)

Uma das falhas críticas identificadas durante o *check list* do AMSTAR-2, foi o risco de viés dos estudos incluídos que não foi realizado, e desta forma usamos a ferramenta RoB 2.0 (56) para avaliar o risco de viés do ensaio clínico ASCSEMBL e a ferramenta ROBINS-I (57) 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). No entanto, é importante ressaltar que a ferramenta ROBINS-I é uma ferramenta mais útil para estudos que se aproximam de desenhos semelhantes a estudos de coorte, ensaios quase randomizados e outros estudos controlados, ainda que parte da ferramenta analisa pontos relevantes para desenhos como estudos de caso-controle, estudos transversais, séries temporais interrompidas e estudos do tipo antes e depois. (57)



Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos selecionados segundo a ferramenta ROBINS-I.

## 6.5 Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada a partir da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), observado no Quadro 4. A certeza geral de evidências foi considerada muito baixa para os desfechos de eficácia, portanto, há pouca confiança na estimativa do efeito, e o verdadeiro efeito provavelmente é substancialmente diferente do efeito estimado. Para os desfechos de segurança, a certeza da evidência não foi avaliada de forma sistemática, pois, os estudos avaliaram tempo de exposição diferentes e definições de eventos adversos diferentes.

Quadro 4. Qualidade das evidências (GRADE).

Certainty assessment							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com ITQs	Com Asciminibe		Risco com ITQs	Diferença de risco com Asciminibe
Taxa da Resposta Molecular Maior (Asciminibe vs ponatinibe) (seguimento: média 6 meses)											
234 (1 ECR e 1 observacional)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	39/203 (19.2%)	9/31 (29.0%)	RR 1.55 (1.02 para 2.36)	39/203 (19.2%)	106 mais por 1.000 (de 4 mais para 261 mais)
Resposta Citogenética Completa (Asciminibe vs ponatinibe) (seguimento: média 6 meses)											
234 (1 ECR e 1 observacional)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	69/203 (34.0%)	12/31 (38.7%)	RR 1.11 (0.81 para 1.52)	69/203 (34.0%)	37 mais por 1.000 (de 65 menos para 177 mais)
Taxa da Resposta Molecular Maior (Asciminibe vs ponatinibe) (seguimento: média 12 meses)											
234 (1 ECR e 1 observacional)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	47/203 (23.2%)	11/31 (35.5%)	RR 1.48 (1.03 para 2.14)	47/203 (23.2%)	111 mais por 1.000 (de 7 mais para 264 mais)
Resposta Citogenética Completa (Asciminibe vs ponatinibe) (seguimento: média 12 meses)											
234 (1 ECR e 1 observacional)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	87/203 (42.9%)	13/31 (41.9%)	RR 0.97 (0.73 para 1.28)	87/203 (42.9%)	13 menos por 1.000 (de 116 menos para 120 mais)

Certainty assessment						Sumário de Resultados					
----------------------	--	--	--	--	--	-----------------------	--	--	--	--	--

#### Resposta Citogenética Completa (Asciminibe vs nilotinibe/dasatinibe) (seguimento: média 6 meses)

61 (1 ECR e 1 observacional)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	4/26 (15.4%)	19/35 (54.3%)	<b>RR 3.57</b> (1.42 para 9.98)	4/26 (15.4%)	<b>395 mais por 1.000</b> (de 65 mais para 1.000 mais)
---------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	--------------	---------------	------------------------------------	--------------	-----------------------------------------------------------

#### Resposta Citogenética Completa (Asciminibe vs nilotinibe/dasatinibe) (seguimento: média 12 meses)

238 (1 ECR e 1 observacional)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	63/203 (31.0%)	22/35 (62.9%)	<b>RR 2.03</b> (1.12 para 3.67)	63/203 (31.0%)	<b>320 mais por 1.000</b> (de 37 mais para 829 mais)
----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	----------------	---------------	------------------------------------	----------------	---------------------------------------------------------

#### Taxa da Resposta Molecular Maior (Asciminibe vs dasatinibe) (seguimento: média 6 meses)

47 (1 ECR e 1 observacional)	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d</sup>	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c,d</sup>	5/24 (20.8%)	6/23 (26.1%)	<b>RR 1.29</b> (0.57 para 2.93)	5/24 (20.8%)	<b>60 mais por 1.000</b> (de 90 menos para 402 mais)
---------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	--------------	--------------	------------------------------------	--------------	---------------------------------------------------------

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

#### Explanations

- ROBINS-I mostrou que os estudos têm sérios riscos de viés para a comparação entre estas tecnologias
- Os dados advêm de desenhos de estudo diferente, e por isso foi utilizado o método MAIC sem ancoragem de grupos comuns
- Os dados advêm de desenhos de estudo diferente, e a população em características misturadas, e por isso houve o uso do método MAIC sem ancoragem de grupos comuns para tentar melhorar estes desequilíbrios
- O número da amostra, principalmente depois do ajuste, é pequeno e isso produz imprecisão no tamanho do efeito

## 6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

### 6.6.1 Efeitos desejáveis

A LMC é uma doença que quando controlada a produção de células mieloides, pode ser assintomática e considerada em remissão e, assim, ocorre estabilização na qualidade de vida dos pacientes. A entrada dos ITQs modificou significativamente a história da doença, conseguindo que parte significativa dos pacientes fiquem neste estado de estabilização. No entanto, comparação entre os ITQs de segunda e terceira geração em estudos *head-to-head* não está disponível e faz com que o corpo de evidência de comparação indireta não mostre diferenças significativas e confiáveis entre estas tecnologias. Há somente o estudo ASCSEMBL, que 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), mas o braço comparado é o bosutinibe, e este não está incorporado pelo SUS e a análise desta comparação não foi realizada neste relatório.

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 menor risco cardiovascular.

### Efeitos indesejáveis

Apesar dos resultados de segurança demonstrarem perfis de segurança aceitáveis, há uma preocupação com os eventos cardiovasculares oclusivos, principalmente com o uso do ponatinibe, que mostrou uma associação entre a dose e o número de eventos adversos.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1. Avaliação econômica

Uma análise econômica foi desenvolvida pelo demandante e teve como objetivo 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 de saúde do Brasil. O modelo de caso-base é desenvolvido a partir da perspectiva do SUS. O modelo foi adaptado do que foi submetido e aprovado pelo Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência da Inglaterra (NICE) para a mesma indicação(58), conforme pode ser apreciado no Quadro 5.

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Avaliação econômica completa (Análise de custo utilidade)	Adequado à proposta.
<b>Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Intervenção: Asciminibe Comparador: Nilotinibe, Dasatinibe e Ponatinibe	Adequado à proposta.
<b>População em estudo e subgrupos</b>	Pacientes adultos com LMC Philadelphia-positivo (Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais ITQs.	Adequado à proposta.
<b>Desfecho(s)</b>	Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI)	Adequado à proposta.
<b>Horizonte temporal</b>	<i>Lifetime</i> (30 anos)	Adequado ao cenário da doença
<b>Taxa de desconto</b>	Taxa desconto de 5%	Justificado, pela característica da doença e da intervenção.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos	Adequado à proposta.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais (R\$)	Adequado as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
<b>Método de modelagem</b>	Modelo de Markov em Excel®	Adequado as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

#### 7.1.1 Modelo

A análise econômica deve ter como comparador as práticas adotadas no SUS, e segundo o PCDT vigente (5), 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. 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 – 3ª Linha” no valor de R\$ 2.535,50.

No entanto, no final de 2024, o ponatinibe foi incorporado como ITQ de terceira geração para tratamento de LMC em terceira linha. Desta forma o comparador deveria ser o ponatinibe. Como ainda não disponível, o demandante assumiu que na prática clínica ainda é adotado 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.

O demandante propôs um modelo de Markov, o mesmo que foi utilizado nos processos de avaliação do asciminibe tanto pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) quanto pela Canada’s Drug Agency (CDA) e posteriormente adaptado para a perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS). O modelo contempla quatro estados de saúde principais: fase crônica em tratamento, fase crônica sem tratamento, fase acelerada (transição) e fase blástica (aguda). 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, como pode ser observado na Figura 4.

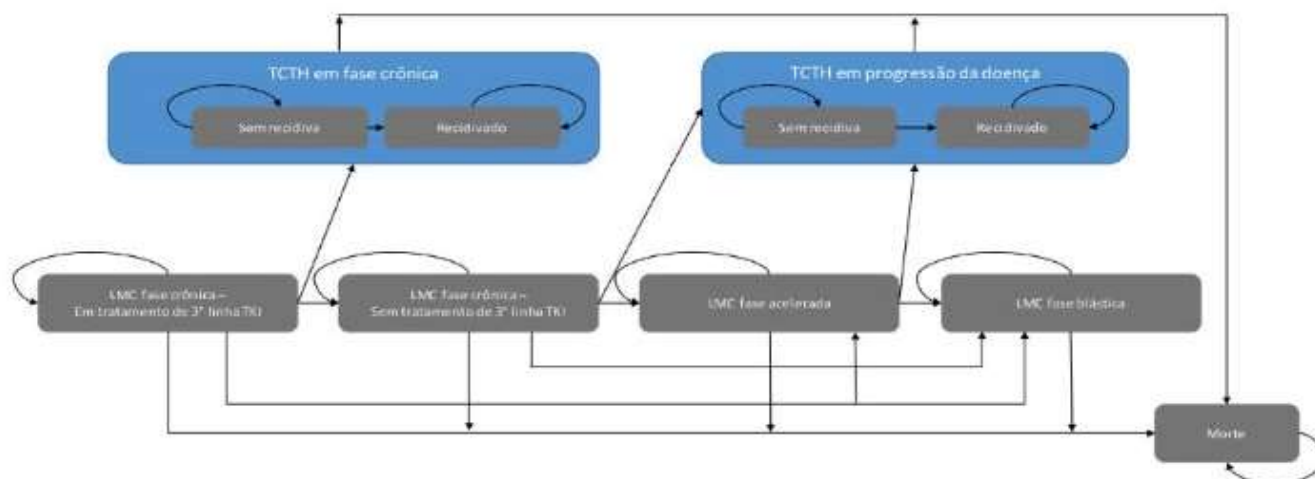


Figura 4. Estrutura esquemática do modelo. Fonte: Dossiê do demandante

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

O modelo tem boa validação de face, pois consegue captar, de forma significativa, a história da doença com as possibilidades de evolução da doença na vida real.



### 7.1.2 Parâmetros

#### Asciminibe vs nilotinibe, dasatinibe e ponatinibe

O demandante enviou como evidência principal o ensaio clínico do asciminibe vs bosutinibe, estudo ASCEMBL, no entanto, o PCDT vigente preconiza o uso de ITQ imatinibe como primeira linha e na falha ou intolerância o uso dos ITQs dasatinibe ou nilotinibe, e recentemente como opção para uma terceira linha de tratamento, o ponatinibe. Reconhecendo que o uso de dasatinibe ou nilotinibe podem ser alternados entre eles, os comparadores principais para esta análise devem ser o ponatinibe e, como alternativa, o nilotinibe ou o dasatinibe. Como o bosutinibe recentemente não foi incorporado no SUS, ele não deve ser considerado como um comparador.

Desta forma, dados de eficácia advindas das evidências clínicas para popular o modelo não está disponível de forma direta. Assim, os dados de sobrevida utilizados no modelo foram extraídos por uma abordagem por proxy/substituição. Com base em uma submissão prévia no NICE (59), que também entendeu que não havia evidência de dados para o desfecho de sobrevida livre de progressão para popular o modelo, discutiu o uso do desfecho intermediário, tempo para descontinuação do tratamento, resposta molecular maior e resposta citogenética maior para modelar a curva de sobrevida, e, por fim, fez comparações com os dados de uma coorte da *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN) e concluíram que o melhor desfecho substitutivo era a resposta molecular maior ou a resposta citogenética completa. A partir disso, utilizou-se o método de utilização da resposta molecular maior (RMM) aos 12 meses para estimar a sobrevivência global e livre de progressão (para ponatinibe) e RCC aos 12 meses para ITQs de segunda geração (dasatinibe e nilotinibe) do estudo de Atallah e cols., 2023 (23), que foi descrito no capítulo de evidências clínicas. Além disso, 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. Quanto maior a redução e quanto mais rápido forem esses resultados, melhores são as respostas futuras em desfechos como a sobrevida global.

Após a estimativa da sobrevida global (SG), a média da sobrevida livre de progressão (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.

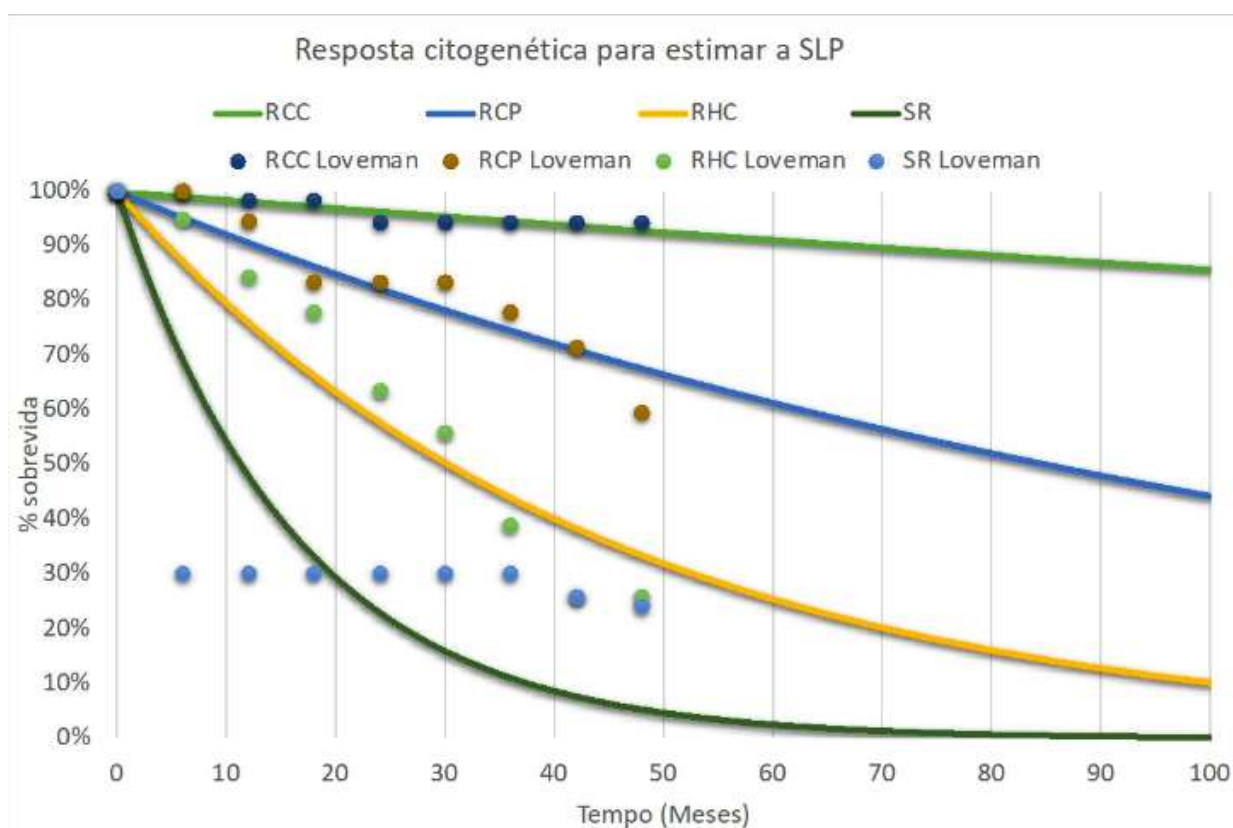


Figura 5. Sobrevida livre de progressão (SLP) em função do nível de resposta atingido: comparação entre os dados extraídos do estudo de Shah et al. e as curvas aplicadas ao modelo.

RCC: resposta citogenética completa; RCP: resposta citogenética parcial; RHC: resposta hematológica completa; SR: sem resposta.  
Fonte: Adaptado de NICE (49) e Shah et al.(60) APUD Dossiê do demandante.

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

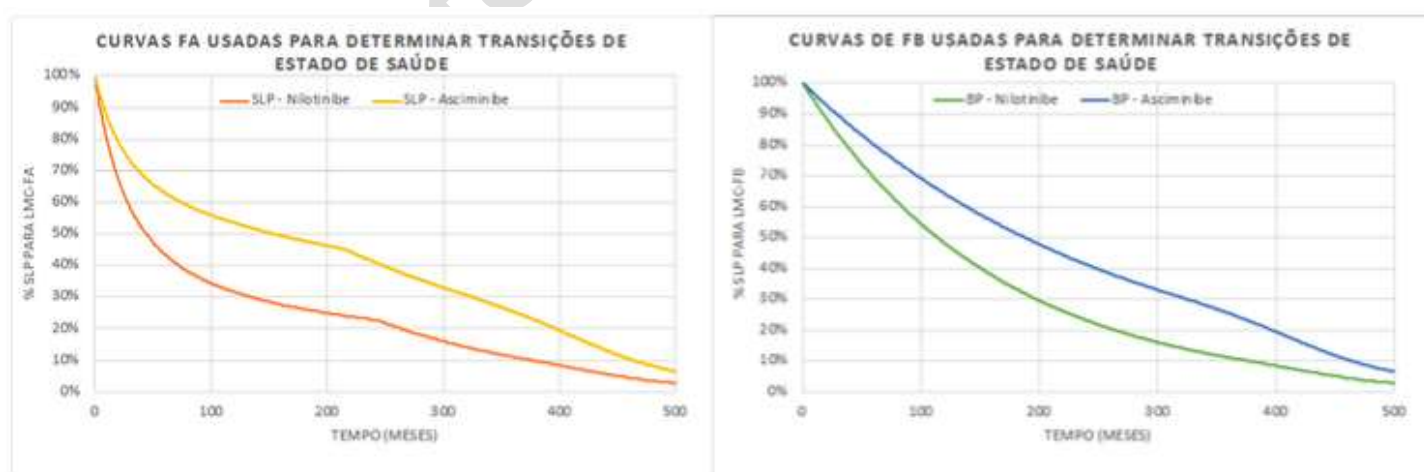


Figura 6. Sobrevida livre de progressão para FA e FB, ponderada pelas taxas de resposta asciminibe versus nilotinibe.

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



Figura 7. 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

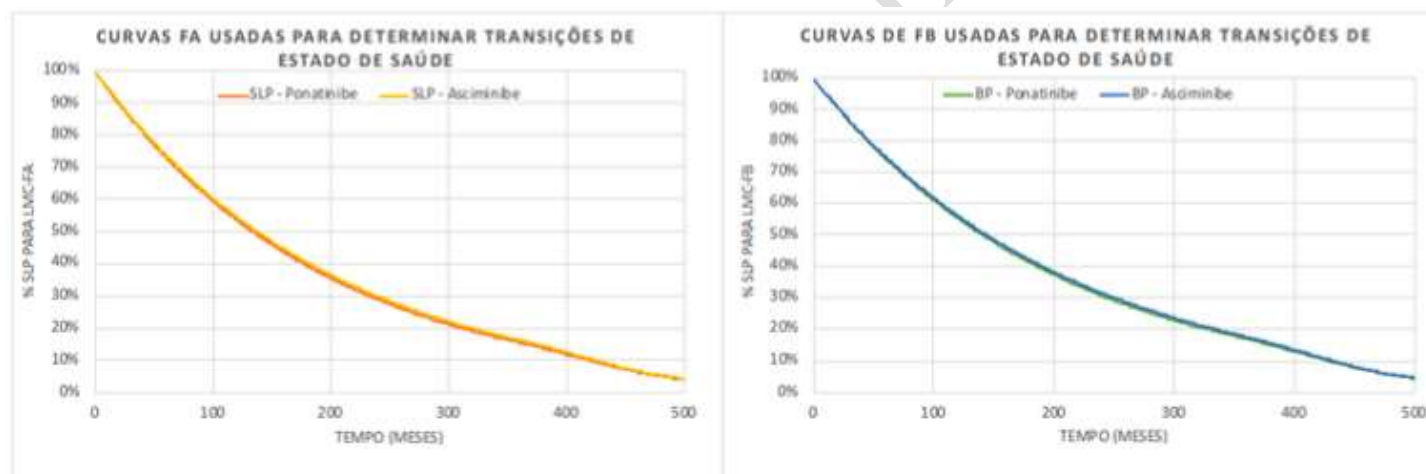


Figura 8. Sobrevida livre de progressão para fase acelerada e crise blástica, ponderada pelas taxas de resposta - asciminibe versus ponatinibe.

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 9, Figura 10 e Figura 11, respectivamente.

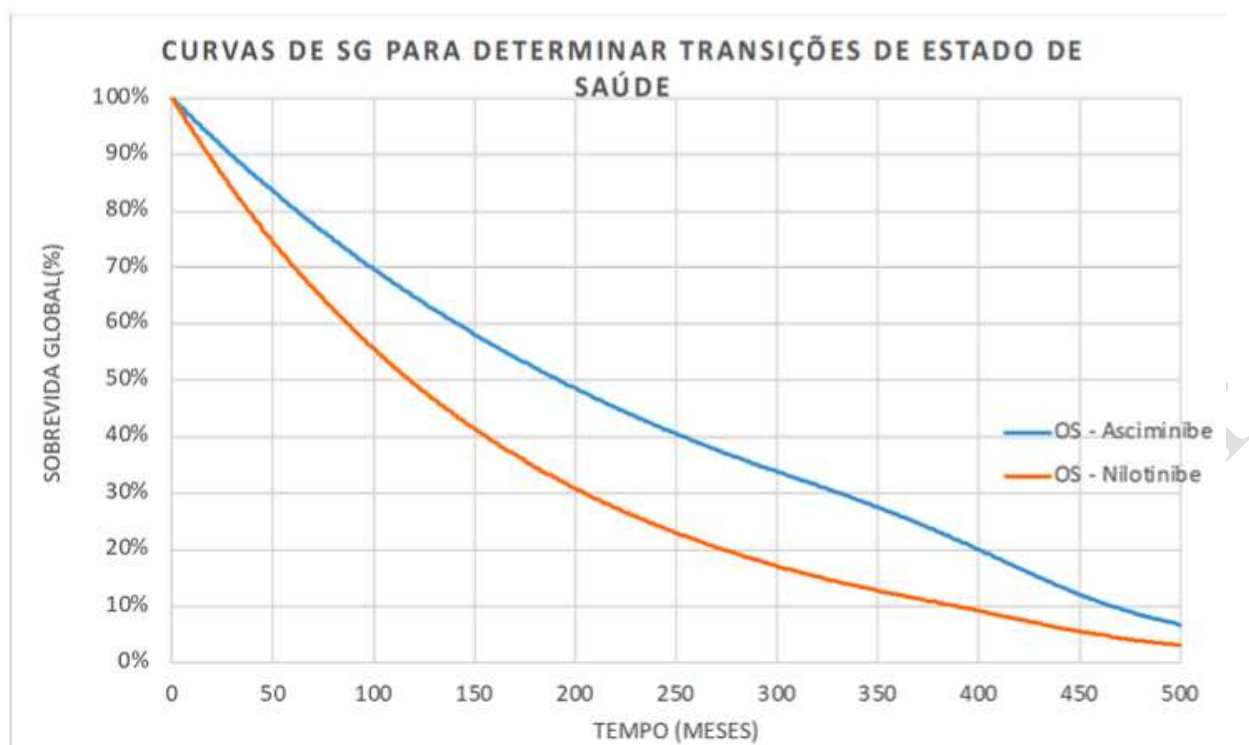


Figura 9. Sobrevida global de asciminibe vs. nilotinibe no modelo de custo-utilidade.

SG/OS, sobrevida global.



Figura 10. Sobrevida global de asciminibe vs. dasatinibe no modelo de custo-utilidade.

SG/OS, sobrevida global.



Figura 11. Sobrevida global de asciminibe vs. ponatinibe no modelo de custo-utilidade.

SG/OS, sobrevida global.

#### Duração do tratamento

Em relação ao 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 (18). 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).

Em relação ao 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. (53). Nesta publicação, não foi disponibilizada a curva de KM para nilotinibe, portanto, utilizou-se a média do tratamento com nilotinibe de 16,4 meses e extrapolação para o tempo horizonte foi realizada através da função exponencial (23). 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 3.

Tabela 3. 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	702,7
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 12.

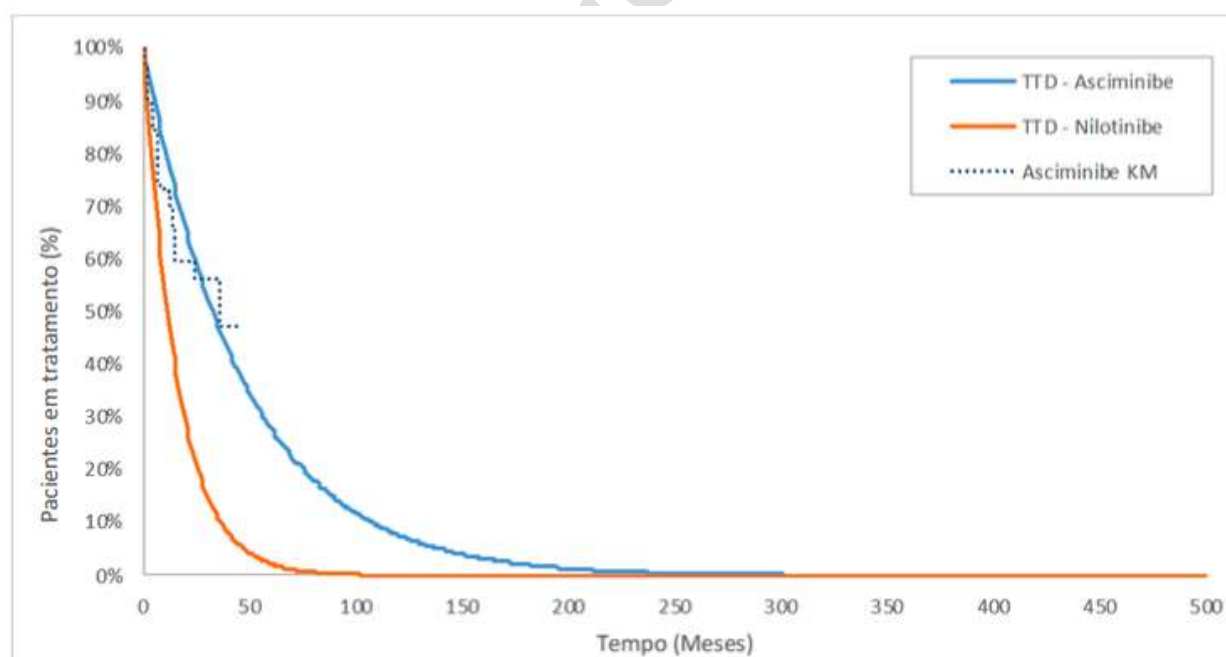


Figura 12. Tempo até a descontinuação de asciminibe versus nilotinibe aplicado ao modelo.

KM, Kaplan-Meier



Em relação ao dasatinibe, a comparação de asciminibe com dasatinibe também foi realizada através da MAIC (23). 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* (43). A curva de asciminibe foi ajustada considerando a resistência a dasatinibe e duas linhas de tratamento prévias. A extrapolação 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 4. Extrapolação 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	651,2	661,3
RCS Weibull	636,6	648,8
RCS Log-Logística	637,6	649,9
RCS Log-Normal	650,1	662,3

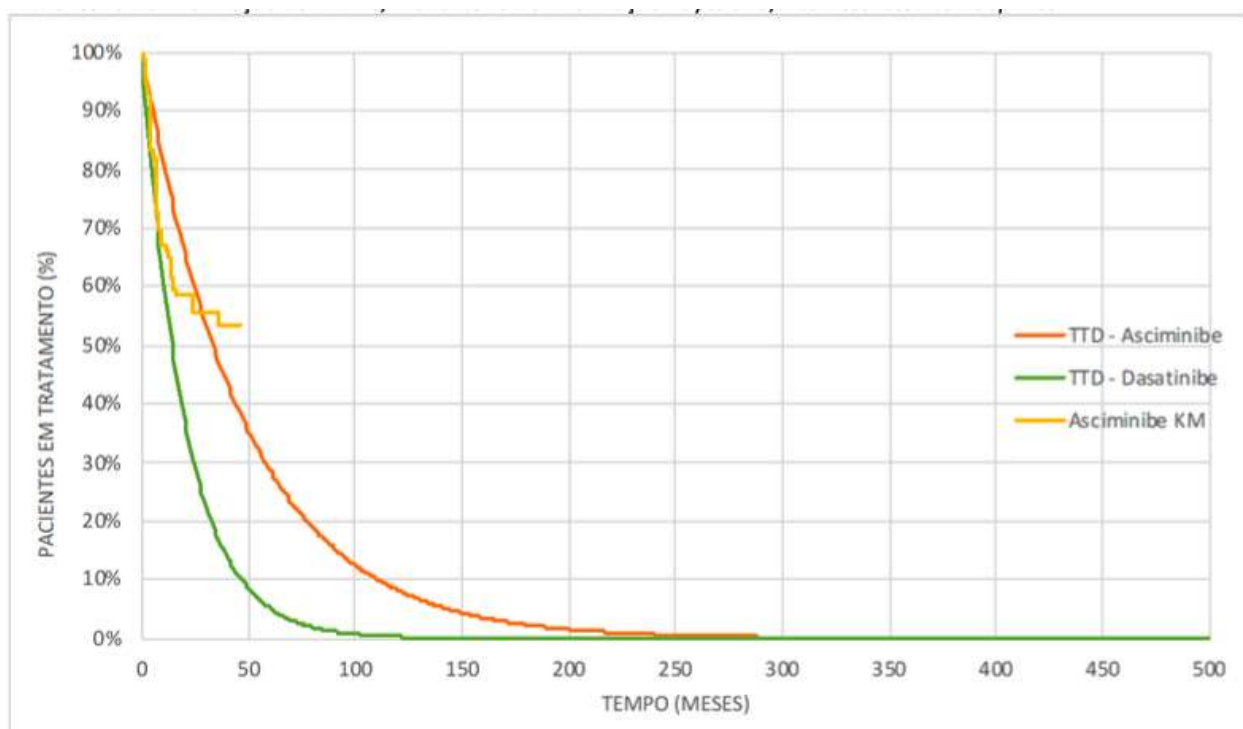


Figura 13. Tempo até a descontinuação de asciminibe versus dasatinibe aplicado ao modelo.

KM, Kaplan-Meier

Em relação ao 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.(46) Nesta publicação, utilizou-se a média reportada de 16,4 meses e extrapolação para o tempo horizonte foi realizada através da função exponencial.(23)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 5.

Tabela 5. 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



<b>Gama</b>	645,7	651,6
<b>Gama generalizada</b>	634,0	642,8
<b>RCS Weibull</b>	633,3	645,0
<b>RCS Log-Logística</b>	633,1	644,8
<b>RCS Log-Normal</b>	634,2	645,9

As curvas de tempo até a descontinuação aplicadas ao modelo na comparação asciminibe versus ponatinibe estão demonstradas na Figura 14.

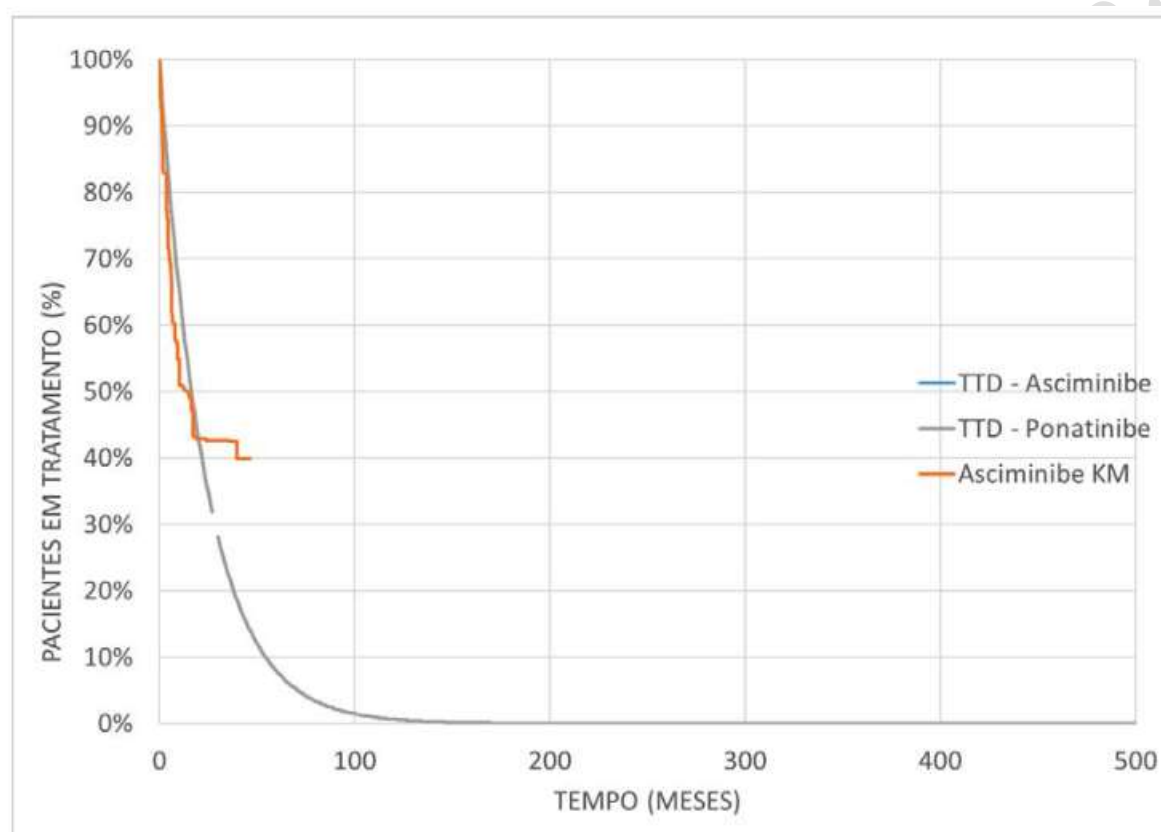


Figura 14. Tempo até a descontinuação de asciminibe versus ponatinibe aplicado ao modelo.

KM, Kaplan-Meier

Dados de eventos adversos e do TCTH foram levados para o modelo.

A inclusão de eventos adversos graves (grau  $\geq 3$ ) foi considerada no modelo, impactando tanto os custos quanto as utilidades. Os dados utilizados foram obtidos de estudos originais: ASCSEMBL para asciminibe e bosutinibe (eventos graves registrados em  $\geq 2\%$  dos pacientes)(18), Giles et al. para nilotinibe (53), Tan et al. (44) para dasatinibe, Januzzi et al.(46) e Cortes et al. (61) para ponatinibe. Todos os eventos adversos foram contabilizados no primeiro ciclo de análise.

Tabela 6. Eventos adversos (grau ≥3) inseridos no modelo.

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

<b>Neutropenia</b>	15,4%	23%	-	17%
<b>Níveis elevados de bilirrubina</b>	-	8%	-	-
<b>Pele seca</b>	-	-	-	3%

<sup>a</sup>Eventos graves ocorridos em  $\geq 2\%$  dos pacientes de qualquer braço (Hocchaus et al);

<sup>b</sup>Eventos graves ocorridos na coorte em fase crônica (Giles et al.)

<sup>c</sup>Eventos graves ocorridos na coorte em terceira linha de tratamento (Tan et al.)

<sup>d</sup>Eventos graves ocorridos na coorte em terceira linha de tratamento (Cortes et al.)

<sup>e</sup>Eventos oclusivos graves reportados por Januzzi et al.

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

Em relação ao 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 (62). 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 SLP até a recidiva e de SG foram extraídos do estudo de Jabbour et al. (63), 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. (64). 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 15 e Figura 16, respectivamente.

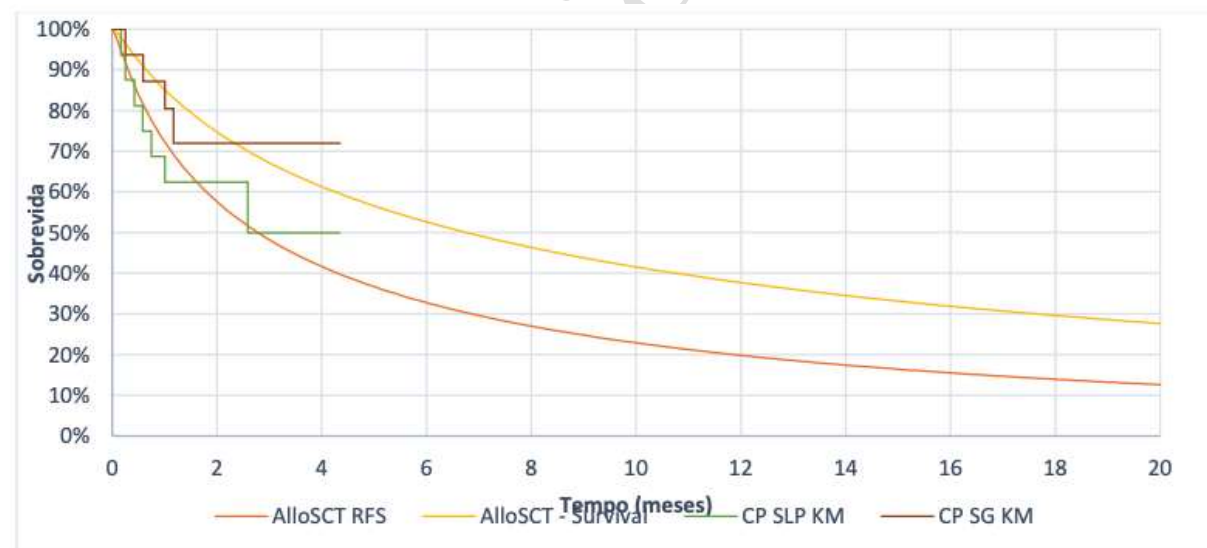


Figura 15. SLP e SG após TCTH para pacientes em fase crônica.

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

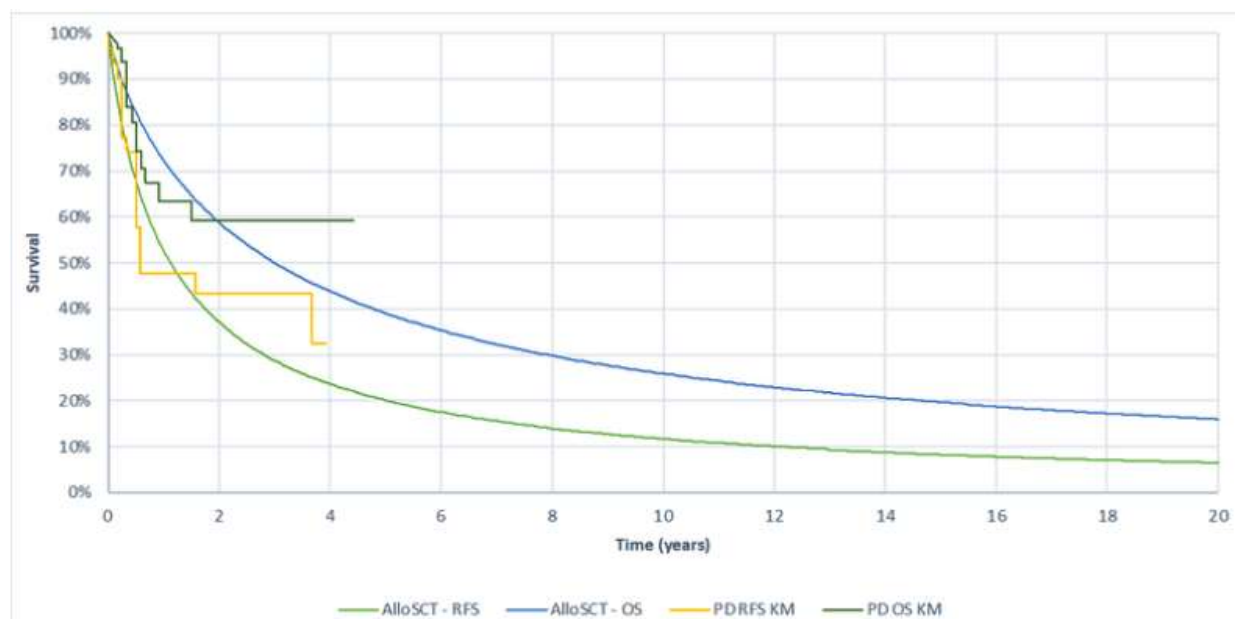


Figura 16. SLP e SG após TCTH para pacientes com progressão da doença.

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

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, como observado na Tabela 7. No caso base, selecionou-se a utilização dos dados do ASCEMBL (18) por medicamento e estado de tratamento. 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.

Tabela 7. Utilidades extraídas do ASCEMBL.

	Vs. ponatinibe		Vs. ITQ segunda geração (Dasatinibe/Nilotinibe)	
	Asciminibe	Ponatinibe <sup>b</sup>	Asciminibe <sup>a</sup> geração	ITQ segunda
<b>FC em tratamento</b>	0,8506 <sup>a</sup>	0,8400	0,8506	0,8561
<b>FC sem tratamento</b>	0,6600 <sup>b</sup>	0,6600	0,8526	0,8162

Ainda, declínios de utilidade específicos por idade foram aplicados subtraindo 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. (65).

Foi realizado o decréscimo de utilidade devida à ocorrência de eventos adversos, aplicado uma única vez no primeiro ciclo do modelo, como pode ser observado na Tabela 8. 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 8. Decréscimo de utilidades para eventos adversos inseridos no modelo.

Evento adverso	Desutilidade	Fonte
Anemia	-0,09	Beusterien et al 2010(66)
Artralgia	-0,05	NICE, 2016(67)
Aumento ALT	-0,05	NICE, 2016 (67)
Aumento AST	-0,05	NICE, 2016 (67)
Aumento de bilirrubina	-0,05	NICE, 2016 (67)
Aumento de lipase	-0,05	NICE, 2016 (67)
Cefaleia	-0,05	NICE, 2016 (67)
Constipação	-0,09	Nafees et al 2008(68)
Diarreia	-0,18	Stein et al 2017(69)
Dor abdominal	-0,05	NICE, 2016 (67)
Dor nas extremidades	-0,11	Beusterien et al 2010(66)
EAs oclusivos	-0,38 <sup>a</sup>	Szabo et al.(69)
Fadiga	-0,07	Nafees et al 2008(68)
Hiperglicemia	-0,05	NICE, 2016 (67)
Hipermagnesemia	-0,05	NICE, 2016 (67)
Hipertensão	-0,05	NICE, 2016 (67)
Hipocalcemia	-0,05	NICE, 2016 (67)
Hipocalemia	-0,05	NICE, 2016 (67)
Hipofosfatemia	-0,05	NICE, 2016 (67)
Neutropenia	-0,09	Nafees et al 2008 (68)
Rash	-0,05	NICE, 2016 (67)
Ressecamento de pele	-0,05	NICE, 2016 (67)
Trombocitopenia	-0,05	NICE, 2016 (67)

### 7.1.3 Custos

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) (70) e dasatinibe (contrato no 220/2024, Processo nº 25000.004755/2023-17)(70). Para ponatinibe, foi utilizado o custo de aquisição presente no relatório de recomendação da tecnologia elaborado pela Conitec(15), com a ponderação onde 35% dos pacientes utilizavam a dose de 15 mg por terem atingido a resposta citogenética maior disponível no estudo OPTIC (71). 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%(72), como pode ser vista na Tabela 9.

Tabela 9. Preço nos medicamentos utilizado no modelo de acordo com CMED.

Medicamento	Apresentação	Custo praticado (PMVG/Contrato)	Custo do tratamento anual
Asciminibe (Scemblix™)	CP 40mg x 60	R\$ 12.285,84	R\$ 149.395,81
Nilotinibe (Tasigna®)	CAP 200mg x 112	R\$ 2.304,95 <sup>a</sup>	R\$ 30.030,21
Dasatinibe (Sprycel®)	CP 100mg x 30	R\$ 2.077,20 <sup>b</sup>	R\$ 25.258,75
Ponatinibe (Iclusig®)	CAP 45mg x 30	R\$ 13.270,21 <sup>c</sup>	R\$ 161.365,75
Ponatinibe (Iclusig®)	CAP 15mg x 30	R\$ 4.423,40	R\$ 53.788,54

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante, Novartis.

<sup>a</sup> Preço prevista no primeiro termo aditivo de renovação do contrato 231/2023 (Processo nº 25000.000876/2023-81). <sup>b</sup> Preço prevista no contrato 220/2024 (Processo nº 25000.004755/2023-17) <sup>c</sup> 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 ASCSEMBL, de 88,9% respectivamente (18). 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% (23).

Os recursos utilizados para o monitoramento do tratamento com ITQ foram extraídos das bulas dos medicamentos e validados por um médico especialista em LMC, observado na Tabela 10. Os custos foram extraídos da SIGTAP, observado na

Tabela 11.

Tabela 10. 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 11. 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

Para o manejo da doença, o demandante encaminhou as frequências dos procedimentos de suporte utilizados para manejo da doença em cada estado de saúde que 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 12.

Tabela 12. 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.

Para o cálculo dos custos no momento do diagnóstico da crise blástica, além dos procedimentos de suporte e hospitalização, assumiu-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, como observado na Tabela 13.

Tabela 13. Regimes de quimioterapia utilizados para tratamento da crise blástica.

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

Os custos dos medicamentos foram extraídos da Lista CMED de março de 2025, em que foram selecionados os medicamentos com menor preço unitário, conforme mostrado na Tabela 14(72).

Tabela 14. Preços dos medicamentos utilizados no protocolo de quimioterapia para crise blástica

Medicamento (Nome comercial)	Apresentação	PMVG 18% (135)
<b>Daunorrubicina (Evoclass)</b>	20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD AMB X 10 ML	R\$ 104,79
<b>Citarabina (genérico Accord)</b>	100 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML	R\$ 155,24
<b>G-CSF (Filgrastine)</b>	300 MCG/ML SOL INJ CT 01 FA VD INC X 1 ML &nbsp;  01	R\$ 507,67
<b>Ciprofloxacino (genérico HALEX)</b>	2 MG/ML SOL INJ IV ENV PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML	R\$ 90,25
<b>Fluconazol (genérico HALEX)</b>	2 MG/ML SOL INFUS IV ENVOL BOLS PLAS PVC TRANS SIST FECH X 100 ML	R\$ 196,05
<b>Aciclovir (genérico BLAU)</b>	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 ASCSEMBL, assumiu-se que 51,5% dos pacientes são mulheres e que a idade média é de 52 anos (18). 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 m<sup>2</sup> (73).

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 15. 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 15. Custos de hospitalização na crise blástica.

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

UTI, unidade terapia intensiva. SIGTAP. <sup>1</sup>Como 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. <sup>2</sup>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 16.

Tabela 16. Custos trimestrais de manejo da doença por estado de saúde.

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

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

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, de medicamentos da lista CMED. Os custos por evento estão listados na Tabela 17.

Tabela 17. 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
Hiperglicemia	R\$ 23,82
Hipermagnesemia	R\$ 22,96
Hipocalcemia	R\$ 22,96
Eventos cardíacos	R\$ 3.774,05
Eventos adversos oclusivos	R\$ 8.344,08 <sup>a</sup>

Fonte: elaboração própria. <sup>a</sup> 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(74).

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 (75). 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.

Para os custos do fim da 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 (76). 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. 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, Tabela 18.

Tabela 18. Uso de recursos e custos de fim de vida.

Recurso	% de uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
UTI	56% <sup>1</sup>	13,2 dias <sup>1</sup>	R\$ 600,00	R\$ 4.424
Terapia renal substitutiva	10% <sup>1</sup>	3x na semana <sup>2</sup>	R\$ 240,97	R\$ 167
Concentrado de hemácias	45% <sup>1</sup>	1 unidade <sup>1</sup>	R\$ 214,00	R\$ 97
TC de abdômen	59% <sup>1</sup>	1 unidade <sup>1</sup>	R\$ 139,00	R\$ 82

UTI, unidade de terapia intensiva; TC, tomografia computadorizada. <sup>1</sup>Soares et al.(76); <sup>2</sup>SIGTAP Códigos utilizados de SIGTAP demonstrado no Apêndice II.

### 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 19.

Tabela 19. 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

### 7.1.3. Resultados

#### Asciminibe vs 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, como pode ser visto na Tabela 20.

Tabela 20. Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus ponatinibe

Medicamento	Custo	AVAQ	RCUI
Asciminibe	R\$ 456.488	5,69	-
Ponatinibe	R\$ 439.400	5,53	-
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 17.088</b>	<b>0,16</b>	<b>R\$ 109.711/AVAQ</b>

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

### Análise de sensibilidade determinística - Asciminibe vs Ponatinibe

A Figura 17 apresenta o gráfico de tornado referente à análise de sensibilidade univariada para a razão de custo-utilidade incremental. As utilidades sem tratamento, para ambas as intervenções, foram os parâmetros mais sensíveis para o RCUI.

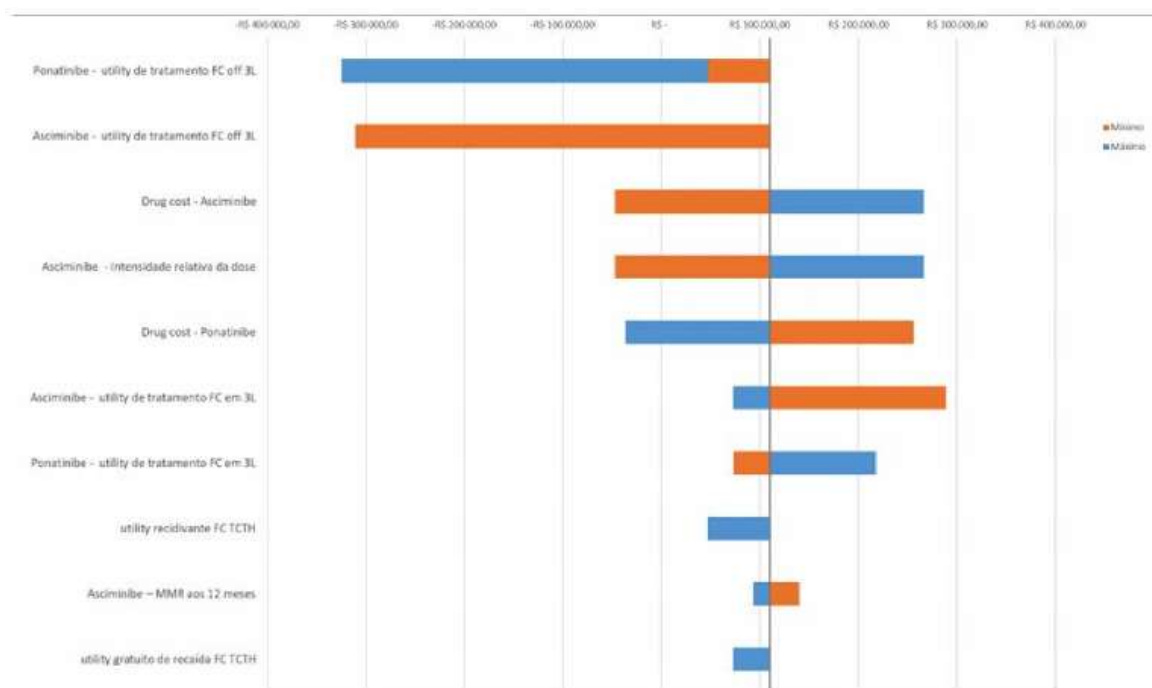


Figura 17. Diagrama de Tornado: asciminibe versus ponatinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec.

### Análise de sensibilidade probabilística - Asciminibe vs Ponatinibe

Os resultados da análise probabilística com 1000 iterações são apresentados na Figura 18, no diagrama de dispersão para esta análise. Como podemos observar, é notável a amplitude obtida das RCUI, ocupando os quatro quadrantes do plano, com a maior parte no quadrante superior direito, assim sendo, um custo incremental por benefício adicional.

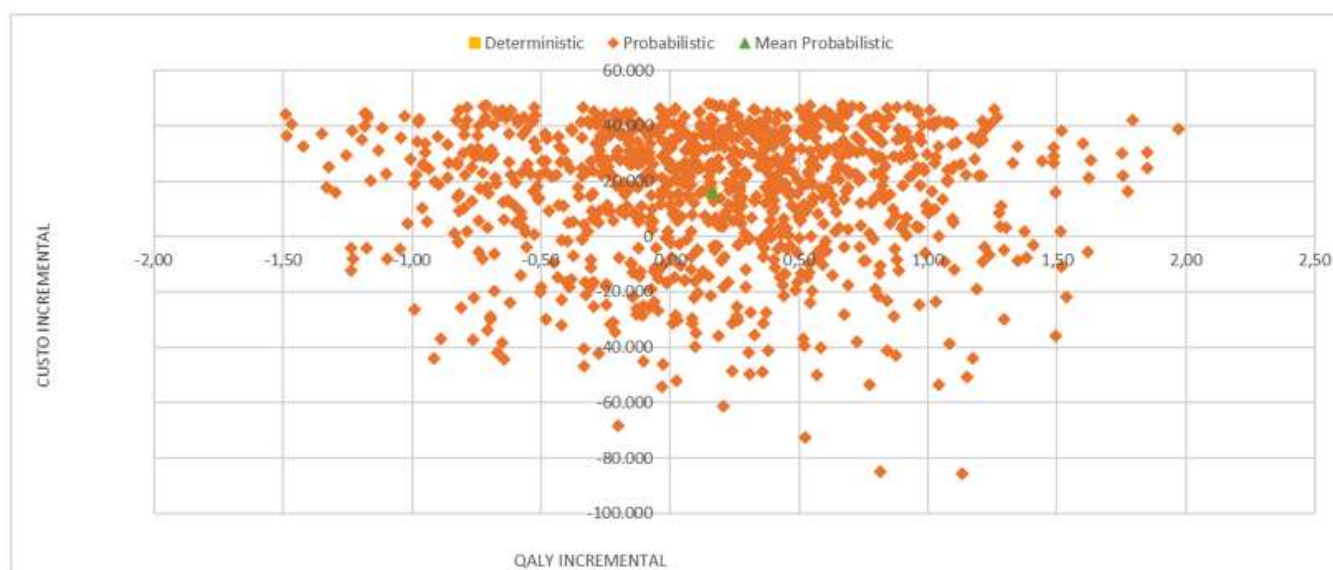


Figura 18. Diagrama de dispersão: asciminibe versus ponatinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec.

### Asciminibe vs Nilotinibe

Na comparação com o nilotinibe, o 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, como demonstrado na Tabela 21.

Tabela 21. Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus nilotinibe

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

### Análise de sensibilidade determinística - Asciminibe vs Nilotinibe

A análise de sensibilidade univariada foi realizada variando os parâmetros dentro de um intervalo especificado ou na faixa de  $\pm 10\%$ . A Figura 19 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.

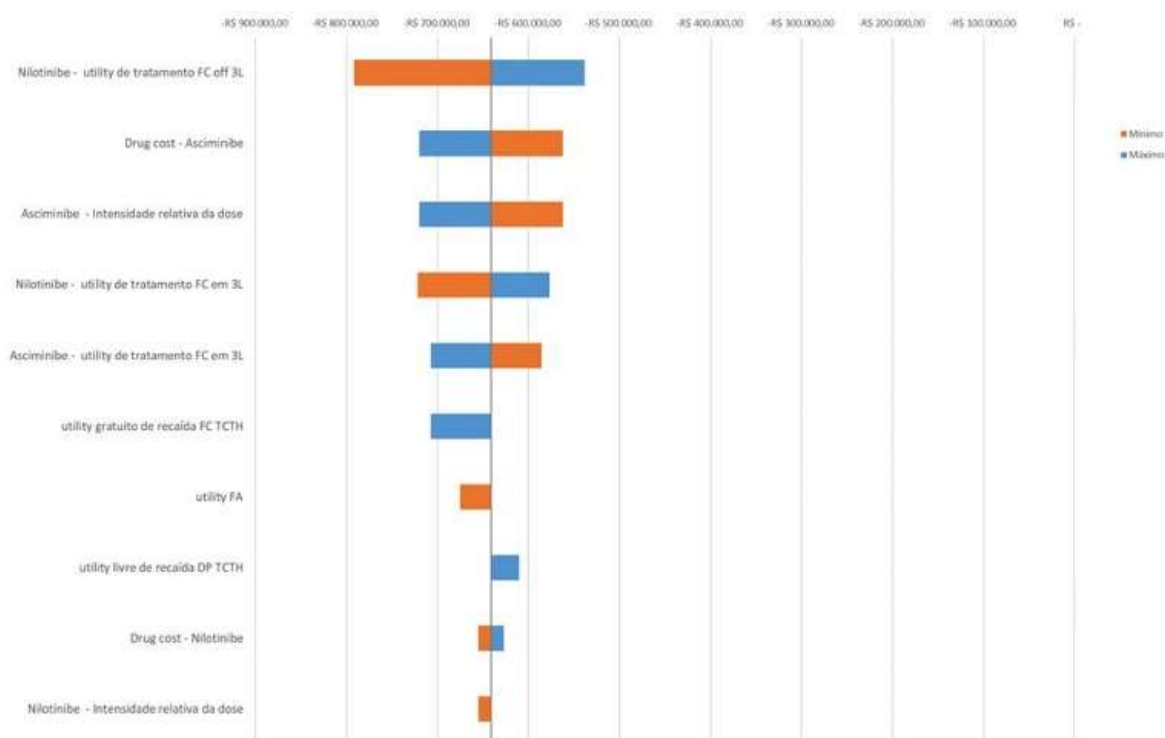


Figura 19. Diagrama de Tornado: asciminibe versus nilotinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec.

### Análise de sensibilidade probabilística - Asciminibe vs Nilotinibe

Os resultados da análise probabilística com 1000 iterações são apresentados na Figura 20, no diagrama de dispersão para esta análise. Como podemos observar, a maioria das simulações estão ocupando o quadrante superior direito, assim sendo, um custo incremental por benefício adicional.

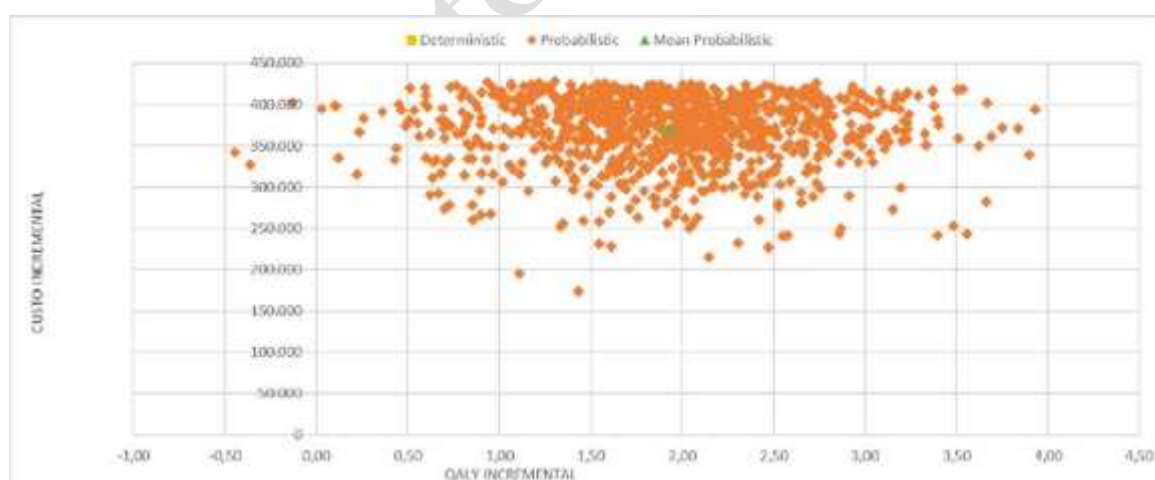


Figura 20. Diagrama de dispersão: asciminibe versus nilotinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec.

## Asciminibe vs Dasatinibe

Na comparação com dasatinibe, asciminibe apresentou mais AVAQs (7,43 versus 5,59) e mais custos (R\$ 635.085 versus R\$ 256.193), que resultou em uma RCUI de R\$ 206.114 por AVAQ ganho, visto na Tabela 22.

Tabela 22. Resultados da análise de custo-utilidade: asciminibe versus dasatinibe.

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

## Análise de sensibilidade determinística - Asciminibe vs Dasatinibe

A análise de sensibilidade univariada foi realizada variando os parâmetros dentro de um intervalo especificado ou na faixa de  $\pm 10\%$ . A Figura 21 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.

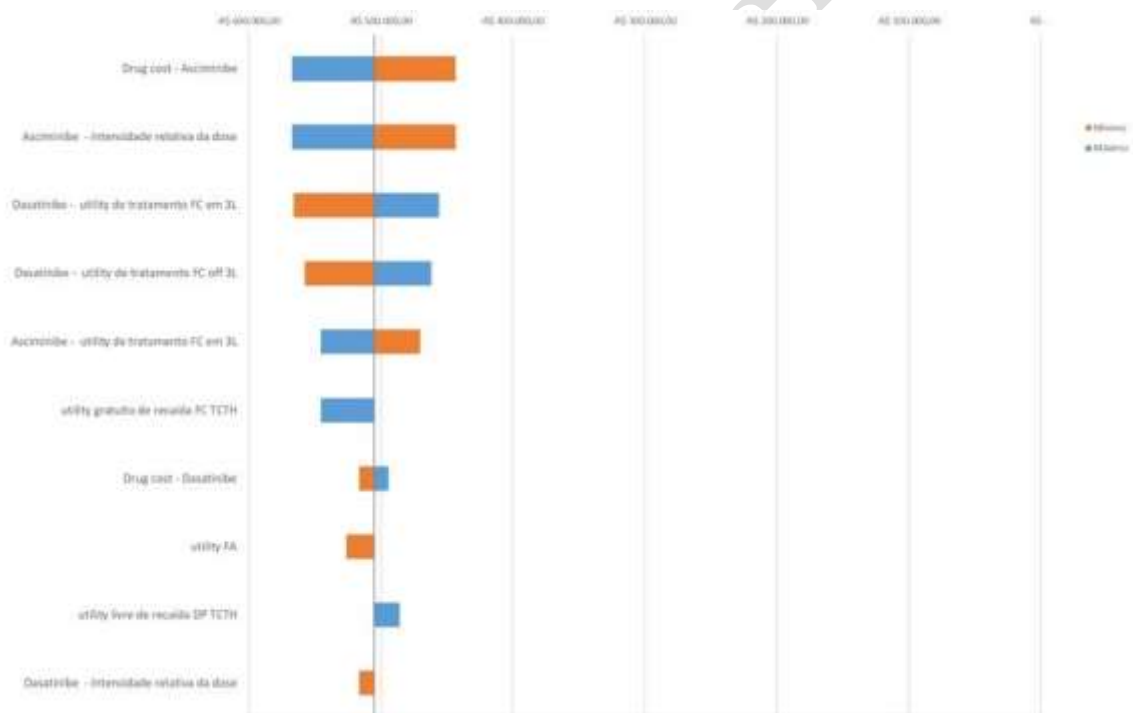


Figura 21. Diagrama de Tornado: asciminibe versus dasatinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec.

## Análise de sensibilidade probabilística - Asciminibe vs Dasatinibe

Os resultados da análise probabilística com 1000 iterações são apresentados na Figura 22, no diagrama de dispersão para esta análise. Como podemos observar, quase todas as simulações estão ocupando o quadrante superior direito, assim sendo, um custo incremental por benefício adicional.



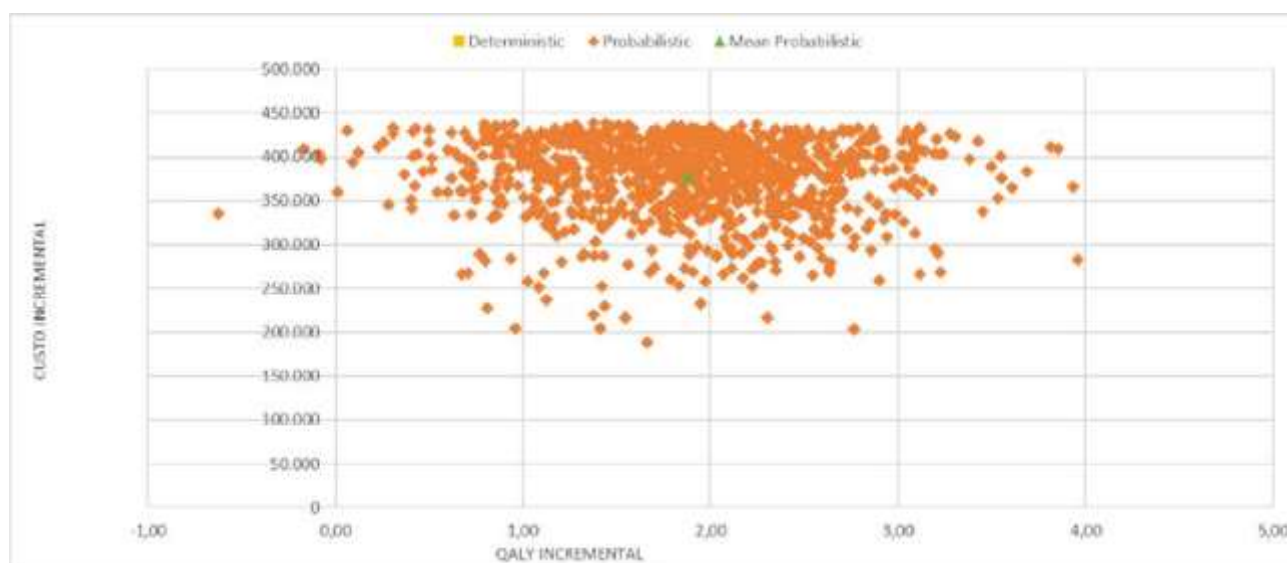


Figura 22. Diagrama de dispersão: asciminibe versus dasatinibe. Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec

## 7.2. Análise de impacto orçamentário (AIO)

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação do 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). A elaboração da análise seguiu as recomendações das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil do Ministério da Saúde e, desta forma, adotou-se a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos.

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 Tabela 25.

### 7.2.1 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 - 3ª LINHA no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DataSUS, entre 2014 e 2024, houve solicitação de



28.590 procedimentos aprovados, e a média mensal foi de 216 procedimentos por mês. Considerando a característica crônica da doença, e que a cada mês foi solicitado 1 procedimento por paciente, o demandante estimou que 216 pacientes foram atendidos por ano. A partir dos dados anuais, foi construída uma linha de tendência com uma equação para estimar os pacientes nos anos de 2025 a 2029, que podem ser vistos na Tabela 23.

Tabela 23. estimativa de pacientes adultos tratados em terceira linha.

	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Pacientes elegíveis</b>	393	398	402	407	412

Fonte: Dossiê do demandante, Novartis. Conferido pela Conitec.

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

### Taxa de difusão (Market share)

Para o cenário base, 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 (15), conforme observado na Tabela 24.

Tabela 24. Market Share cenário base

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: Adaptado do dossiê do demandante, Novartis.

A partir da incorporação de asciminibe, no cenário projetado, considerou-se uma adoção progressiva, iniciando em 10% no primeiro ano até 50% no quinto, entendendo que haverá uma migração dos ITQs de segunda geração para o asciminibe, sem alterar as taxas de difusão do ponatinibe. As taxas estimadas pelo demandante estão demonstradas na Tabela 25.

Tabela 25. 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: Adaptado do dossiê do demandante, Novartis.

## Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos empregados na análise de custo-utilidade. Estes custos incluíram aqueles relacionados aos medicamentos e acompanhamento médico, a saber: tratamento medicamentoso, TCTH, monitoramento, manejo da doença, eventos adversos e fim de vida.

A SE/Conitec usou os mesmos métodos, citados acima, na data de 01 de julho de 2025, que seriam potenciais ao uso do asciminibe, e chegou a resultados similares encaminhados pelo demandante.

As tabelas 25 a 28 mostram os custos por estado de saúde de cada tecnologia.

Tabela 26. Custos do ASCIMINIBE 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)
<b>FC em tratamento</b>	R\$ 110.162,51	R\$ 62.836,17	R\$ 36.008,34	R\$ 20.634,62	R\$ 11.824,69
<b>FC fora do tratamento</b>	R\$ 1.011,40	R\$ 2.446,44	R\$ 3.077,50	R\$ 3.267,42	R\$ 3.222,16
<b>Fase acelerada</b>	R\$ 11,12	R\$ 32,23	R\$ 48,96	R\$ 61,97	R\$ 71,84
<b>Crise blástica</b>	R\$ 273,35	R\$ 796,45	R\$ 1.216,89	R\$ 1.549,54	R\$ 1.807,38
<b>TCTH</b>	R\$ 24.880,98	R\$ 16.095,09	R\$ 9.355,98	R\$ 5.479,88	R\$ 3.245,87
<b>Morte</b>	R\$ 201,96	R\$ 219,02	R\$ 203,90	R\$ 184,76	R\$ 165,66
<b>Total por ano</b>	R\$ 136.541,32	R\$ 82.425,41	R\$ 49.911,56	R\$ 31.178,19	R\$ 20.337,61

Tabela 27. Custos do NILOTINIBE 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)
<b>FC em tratamento</b>	R\$ 29.548,22	R\$ 16.559,53	R\$ 9.497,14	R\$ 5.446,75	R\$ 3.123,79
<b>FC fora do tratamento</b>	R\$ 503,21	R\$ 1.254,49	R\$ 1.612,58	R\$ 1.735,26	R\$ 1.726,49
<b>Fase acelerada</b>	R\$ 675,08	R\$ 1.562,65	R\$ 1.888,14	R\$ 1.936,63	R\$ 1.849,45
<b>Crise blástica</b>	R\$ 124,75	R\$ 358,44	R\$ 539,16	R\$ 675,64	R\$ 775,35
<b>TCTH</b>	R\$ 33.502,35	R\$ 20.880,78	R\$ 11.649,96	R\$ 6.474,19	R\$ 3.539,89
<b>Morte</b>	R\$ 264,11	R\$ 285,68	R\$ 261,55	R\$ 232,71	R\$ 204,94
<b>Total por ano</b>	R\$ 64.617,71	R\$ 40.901,57	R\$ 25.448,52	R\$ 16.501,18	R\$ 11.219,90

Tabela 28. Custos do DESATINIBE 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)
<b>FC em tratamento</b>	R\$ 26.263,70	R\$ 16.728,37	R\$ 10.659,93	R\$ 6.792,89	R\$ 4.328,68
<b>FC fora do tratamento</b>	R\$ 290,23	R\$ 816,50	R\$ 1.160,12	R\$ 1.347,52	R\$ 1.422,38
<b>Fase acelerada</b>	R\$ 675,08	R\$ 1.562,65	R\$ 1.888,14	R\$ 1.936,63	R\$ 1.849,45
<b>Crise blástica</b>	R\$ 124,75	R\$ 358,44	R\$ 539,16	R\$ 675,64	R\$ 775,35
<b>TCTH</b>	R\$ 29.310,30	R\$ 19.560,47	R\$ 11.807,40	R\$ 7.147,33	R\$ 4.297,36
<b>Morte</b>	R\$ 261,94	R\$ 281,20	R\$ 258,05	R\$ 230,74	R\$ 204,20
<b>Total por ano</b>	R\$ 56.926,00	R\$ 39.307,64	R\$ 26.312,79	R\$ 18.130,75	R\$ 12.877,41

Tabela 29. Custos do PONATINIBE 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)
<b>FC em tratamento</b>	R\$ 104.331,88	R\$ 58.789,09	R\$ 33.716,43	R\$ 19.336,88	R\$ 11.089,99
<b>FC fora do tratamento</b>	R\$ 1.006,90	R\$ 2.434,89	R\$ 3.061,65	R\$ 3.248,78	R\$ 3.201,62
<b>Fase acelerada</b>	R\$ 11,53	R\$ 33,39	R\$ 50,65	R\$ 64,05	R\$ 74,18
<b>Crise blástica</b>	R\$ 270,29	R\$ 786,54	R\$ 1.200,04	R\$ 1.525,89	R\$ 1.777,23
<b>TCTH</b>	R\$ 24.852,62	R\$ 16.089,02	R\$ 9.359,59	R\$ 5.485,71	R\$ 3.251,04
<b>Morte</b>	R\$ 205,89	R\$ 222,72	R\$ 207,08	R\$ 187,49	R\$ 167,99
<b>Total por ano</b>	R\$ 130.679,10	R\$ 78.355,64	R\$ 47.595,44	R\$ 29.848,81	R\$ 19.562,05

### Resultados da AIO

Os resultados da AIO estão apresentados na Tabela 30. 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 30. Resultados da análise do impacto orçamentário (AIO)

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029	Total
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	
<b>Total</b>	<b>R\$ 26.630.695</b>	<b>R\$ 17.620.665</b>	<b>R\$ 11.580.676</b>	<b>R\$ 8.075.922</b>	<b>R\$ 5.967.094</b>	<b>R\$ 69.875.052</b>
<b>Cenário projetado</b>						
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	
<b>Total</b>	<b>R\$ 29.608.434</b>	<b>R\$ 19.359.642</b>	<b>R\$ 12.658.335</b>	<b>R\$ 8.847.062</b>	<b>R\$ 6.609.615</b>	<b>R\$ 77.083.088</b>
<b>Impacto orçamentário</b>						
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	
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 2.977.740</b>	<b>R\$ 1.738.977</b>	<b>R\$ 1.077.659</b>	<b>R\$ 771.140</b>	<b>R\$ 642.520</b>	<b>R\$ 7.208.036</b>

Mas, como apontado pelo próprio demandante e verificado pelas evidências, o ponatinibe tem maiores taxas de eventos oclusivos arteriais (EOA) e os pacientes podem necessitar de uma troca para o asciminibe, uma vez que é improvável o retorno ao tratamento com ITQs de segunda geração, pois este já apresentou falha ou intolerância a estas tecnologias e devem migrar para troca do ITQs de terceira geração. No entanto, também é possível que haja migração dos pacientes em uso do nilotinibe e do dasatinibe para o uso de ponatinibe, portanto, as estimativas de migração se compensariam.

Neste sentido, o demandante encaminhou uma análise de sensibilidade, variando os parâmetros em 10%. 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 3ª 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. Este tipo de análise não é muito comum, mas válido como informação adicional.

De qualquer forma, novos cenários com taxas de migração mais robustas devem ser apresentados e simulados para que os decisores consigam entender o erro das estimativas para prever orçamento adicional frente a esta incerteza das taxas de difusão. Outro ponto importante de ser esclarecido, com descrição mais detalhada, porque o custo dos tratamentos diminui de forma significativa ao longo da estimativa realizada dos cinco anos.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Todas as agências pesquisadas fizeram recomendação a favor da incorporação do asciminibe para tratamento da LMC-FC após o tratamento com dois ou mais ITQs, conforme observado no Quadro 6.

Quadro 6. Aprovação e indicação do uso 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

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, mas com a condição de negociação do preço (59).

No mesmo mês, a Canada's Drug Agency - Agence des médicaments du Canada (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(77).

Em julho de 2022, o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália, inicialmente não recomendou a incorporação do asciminibe para pacientes com LMCFC, após dois ou mais ITQs, solicitando uma revisão

dos dados clínicos e econômicos. Após uma nova submissão, em novembro de 2022, o PBAC recomendou sua incorporação(78).

Em novembro de 2022, o Scottish Medicines Consortium (SMC), agência escocesa, 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.

E 2022, agências de outros países, como a HAS (Haute Autorité de Santé) (79), 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.

Por fim, em 2023, as agências da Alemanha Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (80) e Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) (81), também incluíram o medicamento para a mesma indicação.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos diagnosticados com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase. A busca foi realizada em 09/05/2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(1)Anvisa Ensaios Clínicos: C921 Leucemia mieloide crônica (1)

(2)ClinicalTrials: *Chronic Myeloid Leukemia | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (2)

(3)Cortellis: *Current Development Status (Indication (Chronic myelocytic leukemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (3)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (4, 5, 6). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (7, 8).

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto, Portaria conjunta nº 04, de 01 de março de 2021; bem como tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação. As seguintes tecnologias foram excluídas com os critérios mencionados acima: interferon, imatinibe, nilotinibe e dasatinibe.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, uma tecnologia foi selecionada para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos diagnosticados com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase (Quadro 7).

Quadro 7: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos diagnosticados com leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia positivo (LMC Ph+), em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina quinase

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Olverembatinib	Inibidor de tirosina quinase fosfoinositideo 3, Kit, Flt3 e Src; antagonista do receptor PDGF e FGF	VO	Fase 2 <sup>a</sup> (9); Fase 3 <sup>b</sup> (10); Fase 3 <sup>b</sup> (11)	-	-

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em junho de 2025.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

<sup>a</sup> Completo

<sup>b</sup> Recrutando

### Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

Olverembatinib é uma molécula pequena sendo desenvolvida para atuar na população de pacientes com leucemia mieloide crônica na fase crônica com resistência ou intolerância a pelo menos dois inibidores de tirosina quinase de segunda geração. Três ensaios clínicos foram identificados, um de fase 2 completo em 2024 e dois em fase 3, ambos com recrutamento ativo e finalização prevista para 2025 e 2026. O medicamento não possui registro nas agências sanitárias Anvisa, EMA e FDA e nem recomendação de uso até o momento.

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=Chronic%20Myeloid%20Leukemia&studyComp=2020-01-01\\_&aggFilters=phase:3%204%202,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Chronic%20Myeloid%20Leukemia&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:3%204%202,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int)
3. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
6. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
7. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
8. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca>.
9. Clinicaltrials.gov. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126681>.
10. Clinicaltrials.gov. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05311943>.
11. Clinicaltrials.gov. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06423911>.



## 10. CONSULTA PÚBLICA

A Chamada Pública nº 52/2025 esteve aberta durante o período de 28/5/2025 a 6/6/2025 e recebeu 14 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O representante titular da Perspectiva do Paciente, de 31 anos, é natural de Manaus/AM e reside atualmente em Quebec, no Canadá. Antes de iniciar o relato, declarou vínculo com a indústria fabricante da tecnologia, responsável por disponibilizar o medicamento e custear parte de seu tratamento.

Diagnosticado com a doença em 2021, iniciou tratamento com imatinibe, que causou eventos adversos intensos, como dores musculares, fraqueza e náusea, e não alcançou a resposta molecular esperada. Após um ano, suspendeu o uso e passou a utilizar dasatinibe, mas os eventos adversos persistiram e surgiram novos, como baixos níveis de fósforo no sangue. Desse modo, interrompeu também o dasatinibe e iniciou o uso do nilotinibe, que reduziu parcialmente os eventos adversos e apresentou melhor resposta molecular, mas ainda insuficiente.

Sem indicação para o uso de ponatinibe, no final de 2022 foi informado sobre o lançamento do asciminibe no Canadá e iniciou o tratamento com o medicamento. Desde então, relatou melhora significativa na resposta ao tratamento e na qualidade de vida. Os eventos adversos anteriores desapareceram e, atualmente, sente apenas náusea matinal.

O representante mencionou o desejo de retornar ao Brasil, mas afirmou sentir-se inseguro diante da realidade de pacientes com LMC no país, que enfrentam a interrupção do fornecimento de medicamentos e não têm acesso ao asciminibe. Como integrante de associação de pacientes, destacou que muitos continuam o tratamento com imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe, mesmo apresentando eventos adversos relevantes, devido à ausência de alternativas terapêuticas.

## 11. DISCUSSÃO

Após a apresentação técnica, e do monitoramento do horizonte temporal ao representante da perspectiva do paciente que relatou seu diagnóstico de leucemia em 2021, descrevendo os diversos tratamentos realizados com medicamentos disponíveis no protocolo, os quais resultaram em múltiplos eventos adversos. Informou que, em 2022, iniciou o uso do asciminibe, obtendo resposta clínica favorável. O paciente também destacou os desfechos da doença e expressou preocupação com aqueles que permanecem sem tratamento adequado, e quando indagado em relação ao uso do ponatinibe, respondeu que não tinha experiência com o uso do ponatinibe. O representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) questionou o depoente a respeito dos eventos adversos e dos custos do tratamento. O paciente respondeu que os efeitos colaterais foram mínimos e que, em seu caso específico, os custos eram arcados pela indústria e pela empresa em que trabalha.



A diretora do DGITS apresentou breves considerações sobre os históricos de incorporações anteriores, lembrando que recentemente, o ponatinibe foi incorporado ao SUS e passou a palavra a uma especialista para comentar sobre os medicamentos recomendados e as evidências existentes, tecendo observações sobre benefícios e questionamentos acerca das vantagens.

A médica especialista, representante da Associação Médica Brasileira (AMB), destacou a existência de eventos adversos manejáveis e não manejáveis. Apresentou um panorama separando os medicamentos de primeira, segunda e terceira linha, bem como suas respectivas gerações. Ressaltou que pacientes em uso de terapias de segunda geração sem sucesso deveriam migrar para a terceira geração, incluindo o asciminibe, pois trocar para um tratamento de segunda linha era como andar de lado. Comparando-o ao ponatinibe, observou que este último apresenta maior toxicidade, sendo inadequado para determinados grupos, como idosos e pessoas com doenças vasculares. Manifestou ainda preocupação com pacientes que não podem utilizar o ponatinibe e que, portanto, carecem de alternativa terapêutica. Ressaltou, ademais, que as toxicidades hematológicas e não hematológicas deem ser analisada de forma conservadora em relação aos eventos adversos. Com o objetivo de entender o uso no asciminibe na prática clínica, outra representante da AMB lembrou que o medicamento foi aprovado para entrar no rol da saúde suplementar, ao que a especialista respondeu que, apesar de aprovado, o acesso é dificultado por fatores como a verticalização dos planos de saúde, resultando em frequentes processos de judicialização e que os pacientes na saúde suplementar ainda não estavam tendo acesso fácil ao medicamento.

Em relação as evidências apresentadas, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) opinou sobre a importância de focar no público-alvo, em vez de priorizar apenas a demonstração de superioridade clínica.

A diretora do DGITS acrescentou que as formas de pagamento e os valores propostos apresentavam significativa discrepância em relação a outras opções terapêuticas, apontando que faria sentido sua inclusão em caso de APAC, caso houvesse equiparação com outras drogas. A especialista complementou sugerindo a possibilidade de negociação de preços. Outro representante do CONASS observou, sob a perspectiva técnica, que não seria necessário comprovar superioridade clínica ou dominância econômica, visto que o asciminibe não substituiria qualquer linha de tratamento, mas sim se aplicaria à terceira linha. Questionado sobre os custos em relação ao ponatinibe, o técnico informou que os valores eram próximo de R\$ 13.270,00 para o ponatinibe e R\$ 12.285,00 para o asciminibe por mês.

Diversos membros reconheceram que a demanda se restringia à terceira linha e concluíram que seria necessário esclarecer melhor a comparação de preços e a relação de doses ao longo do uso, pois o ponatinibe tem redução de dose ao longo do tempo.

Outra questão levantada, direcionada à empresa demandante, dizia respeito ao modelo de aquisição, sendo sugerido que o modelo descentralizado seria o mais adequado. Solicitou-se, ainda, que a empresa esclarecesse se o preço seria mantido independentemente do modelo adotado.

Por fim, ressaltou-se a necessidade de um posicionamento mais definido quanto à linha de tratamento, compreendendo-se que a indicação seria para a terceira linha. Nesse sentido, concluiu-se que não seria apropriado estabelecer comparações com terapias de segunda linha, mas sim com o ponatinibe, atualmente utilizado na terceira linha. Assim, a análise das evidências deveria concentrar-se prioritariamente na comparação com o ponatinibe e, à luz da ausência de superioridade ou inferioridade clínica em relação a este, uma nova perspectiva para a avaliação econômica poderia ser considerada.

No que se refere à análise econômica, reconheceu-se que o modelo empregado apresenta boa representatividade da história natural da doença, contudo, destacou-se a necessidade de que o preço proposto resulte em uma avaliação econômica equivalente à do ponatinibe, uma vez que o asciminibe se posiciona como alternativa terapêutica a este fármaco. Quanto à análise de impacto orçamentário, observou-se que alguns aspectos da modelagem não estavam suficientemente claros, sendo necessário o envio de uma descrição mais detalhada para possibilitar melhor compreensão, em especial, a diminuição do custo do tratamento que cai anualmente, e, desta forma, resolver incertezas dos resultados apresentados, principalmente na expectativa com descontos significativos, e uma nova proposta de preço.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Aos 04 dias do mês de agosto de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 144ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por maioria simples pela recomendação DESFAVORÁVEL sobre a incorporação do asciminibe para o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC), sendo os fatores preponderantes para a decisão: a) necessidade de melhor posicionamento da linha de tratamento e assim apresentação de dados de eficácia e efetividade; b) necessidade de proposta de equiparação de preços com outros medicamentos vigentes no protocolo, em caso do mesmo ser alocado como segunda ou como terceira linha; c) Que o fabricante explique sobre a proposta comercial e a validade para a forma de pactuação e distribuição; d) esclarecimento da análise de impacto orçamentária.

## 13. ANEXO

### Patente

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*<sup>12</sup>, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>13</sup>, PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>14</sup>; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)<sup>15</sup> e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)<sup>16</sup>, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 22 de maio de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"asciminib hydrochloride\" OR \"Scemblix\""]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;

(3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão vigentes para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia asciminibe, foram identificados 2 (dois) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Quadro 8.

Quadro 8. Patentes vigentes para a tecnologia asciminibe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112014026383	Derivados de benzamida, seu uso, e composição farmacêutica	Novartis AG (CH)	09/05/2033	Produto <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> Produto: Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. **FONTE:** Cortellis Inteligente<sup>12</sup> e INPI<sup>15</sup>

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)<sup>17</sup>, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996<sup>17</sup>.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula<sup>18</sup>.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)<sup>17</sup>.

Relatório preliminar

12. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
13. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 23 de mai. de 2025.
14. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
15. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
16. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
17. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 23 de mai. de 2025.
18. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 23 de mai. de 2025.

## 14. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA) - Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>. 2022. Como surge o câncer?
2. Deininger MW. Diagnosing and Managing Advanced Chronic Myeloid Leukemia. American Society of Clinical Oncology Educational Book [Internet]. 2015 May [cited 2025 Jul 11];(35):e381–8. Available from: [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.14694/EdBook\\_AM.2015.35.e381](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e381)
3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jul 11];95(6):691–709. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239758/>
4. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2017 [cited 2025 Jul 11];28(suppl\_4):iv41–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881915/>
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde (Conitec) do Ministério da Saúde. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcjgclclefindmkaj/https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210707\\_portaria\\_conjunta\\_pcdt\\_lmc\\_pediatria.pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcjgclclefindmkaj/https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210707_portaria_conjunta_pcdt_lmc_pediatria.pdf). 2021. PCDT Leucemia Mieloide Crônica - Crianças e Adolescentes.
6. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization (WHO). [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population&cancers=36&populations=152\\_170\\_188\\_192\\_218\\_222\\_32\\_320\\_340\\_484\\_558\\_591\\_600\\_604\\_630\\_68\\_76\\_858\\_862&multiple\\_populations=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population&cancers=36&populations=152_170_188_192_218_222_32_320_340_484_558_591_600_604_630_68_76_858_862&multiple_populations=1). 2022. CANCER TODAY - Leukaemia.
7. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia. StatPearls [Internet]. 2023 Jan 16 [cited 2025 Jul 12]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>
8. WHO World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues WHO Classification of Tumours. WHO; 2017 [4th] [Internet]. [cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
9. Sokal J, Cox E, Baccarani M, Tura S, Gomez G, Robertson J, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. Blood [Internet]. 1984 Apr 1 [cited 2025 Jul 15];63(4):789–99. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/16612498\\_Prognostic\\_discrimination\\_in\\_‘good-risk’\\_chronic\\_granulocytic\\_leukemia](https://www.researchgate.net/publication/16612498_Prognostic_discrimination_in_‘good-risk’_chronic_granulocytic_leukemia)
10. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1998 Jun 3 [cited 2025 Jul 15];90(11):850–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9625174/>
11. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: The EUTOS score. Blood [Internet]. 2011 Jul 21 [cited 2025 Jul 15];118(3):686–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536864/>
12. Treating CML by Phase | American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/treating/treating-by-phase.html>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1288021?numeroProcesso=25351750852201820%252F>. 2019. CLORIDRATO DE PONATINIBE.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2776188?numeroProcesso=25351779085202136%252F>. 2023. CLORIDRATO DE ASCIMINIBE.
15. Ministério da Saúde - Brasil. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-960-ponatinibe>. 2024. Relatório de recomendação: Ponatinibe no tratamento de

resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Scemblix>. 2025. Bula Scemblix (cloridrato de asciminibe).
17. 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* [Internet]. 2021 Nov 25 [cited 2025 Jul 11];138(21):2031–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407542/>
18. 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* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Jul 11];37(3):617–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36717654/>
19. 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* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Jul 11];37(5):1060–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37069326/>
20. 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* [Internet]. 2023 Nov 2 [cited 2025 Jul 12];142(Supplement 1):450–450. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/376143569\\_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](https://www.researchgate.net/publication/376143569_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)
21. 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  $\geq 2$  Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): An End of Study Treatment (EOS Tx) Update, Including Results from Switch Population. *Blood* [Internet]. 2023 Nov 2 [cited 2025 Jul 11];142(Supplement 1):4536–4536. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-186854>
22. Atallah E, Saini L, Maegawa R, Rajput T, Corbin R, Viana R. Therapy for patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia previously treated with  $\geq 2$  tyrosine kinase inhibitors: a systematic literature review. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jul 11];14:20406207221150304. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10725100/>
23. 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* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Jul 11];149(9):6247–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36707445/>
24. 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* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 12];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39634261/>
25. 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 Treated With Asciminib in Clinical Practice in the United States: Real-world asciminib treatment outcomes in CML-CP. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Jul 11];25(3):178-187.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39426944/>
26. Breccia M, Russo Rossi A V., Martino B, Abruzzese E, Annunziata M, Binotto G, et al. P712: ASCIMINIB ITALIAN MANAGED ACCESS PROGRAM: EFFICACY PROFILE IN HEAVILY PRE-TREATED CML PATIENTS. *Hemasphere* [Internet]. 2022 Jun 23 [cited 2025 Jul 11];6:607–8. Available from:



- [https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/p712\\_\\_asciminib\\_italian\\_managed\\_access\\_program\\_.607.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/p712__asciminib_italian_managed_access_program_.607.aspx)
27. Chee L, Lee N, Grigg A, Chen M, Schwarer A, Szer J, et al. Clinical outcomes of chronic myeloid leukaemia patients taking asciminib through a Managed Access Programme (MAP) in Australia. *Intern Med J* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Jul 11];54(7):1214–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38884158/>
  28. 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 Nov 15;140(Supplement 1):9654–5.
  29. 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). *NaN* [Internet]. 2023 Nov 2 [cited 2025 Jul 11];142(Supplement 1):4541–4541. Available from: <https://www.citedrive.com/en/discovery/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/>
  30. 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* [Internet]. 2022 Nov 15 [cited 2025 Jul 12];140(Supplement 1):13297–8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/365817882\\_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](https://www.researchgate.net/publication/365817882_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)
  31. 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* [Internet]. 2021 Nov 5 [cited 2025 Jul 12];138(Supplement 1):2563–2563. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/356502044\\_Asciminib\\_in\\_Real-Life\\_Clinical\\_Practice\\_Safety\\_and\\_Efficacy\\_Profile\\_in\\_Chronic\\_Myeloid\\_Leukemia\\_Pretreated\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/356502044_Asciminib_in_Real-Life_Clinical_Practice_Safety_and_Efficacy_Profile_in_Chronic_Myeloid_Leukemia_Pretreated_Patients)
  32. Shukhov O, Turkina A, Lomaia E, Morozova E, Petrova A, Chitanava T, et al. P718: ASCIMINIB MANAGED-ACCESS PROGRAM (MAP) IN RUSSIA. *Hemasphere* [Internet]. 2022 Jun 23 [cited 2025 Jul 12];6:613–4. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/361641116\\_P718\\_ASCIMINIB\\_MANAGED-ACCESS\\_PROGRAM\\_MAP\\_IN\\_RUSSIA](https://www.researchgate.net/publication/361641116_P718_ASCIMINIB_MANAGED-ACCESS_PROGRAM_MAP_IN_RUSSIA)
  33. Kuzmina E, Chelysheva E, Lomaia E, Morozova E V, Shukhov O, Petrova A, et al. The Updated Results of Asciminib Managed-Access Program (MAP) in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Russia. *Blood* [Internet]. 2023 Nov 2 [cited 2025 Jul 11];142(Supplement 1):1803–1803. Available from: <https://m.x-mol.net/paper/detail/1857622042905767936>
  34. 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. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 Jul 11];24:S367–8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/383639610\\_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](https://www.researchgate.net/publication/383639610_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)
  35. 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 (Basel)* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Jul 11];15(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831388/>
  36. 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. *Leuk Res* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jul 11];133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37657146/>
  37. 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. *Ann Hematol*



- [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Jul 11];101(10):2263–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997804/>
38. 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* [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 Jul 11];114(2):258–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39433446/>
  39. 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* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jul 11];108(1):240–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36073515/>
  40. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Nov 7 [cited 2025 Jul 13];369(19):1783–96. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1306494>
  41. 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* [Internet]. 2010 Dec 16 [cited 2025 Jul 13];116(25):5497–500. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/116/25/5497/1461565/zh805110005497.pdf>
  42. 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 [Internet]. 2010 Jun 3 [cited 2025 Jul 13];24(7):1299–301. Available from: <https://www.nature.com/articles/leu2010110>
  43. 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* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2025 Jul 13];98(3):399–403. Available from: <https://haematologica.org/article/view/6590>
  44. 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* [Internet]. 2019 Aug 5 [cited 2025 Jul 13];142(2):79–86. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000495335>
  45. 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* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 11];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39634261/>
  46. 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* [Internet]. 2018 Jul 26 [cited 2025 Jul 11];132(4):393–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567798/>
  47. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, Foà R, Breccia M. Insights into the optimal use of ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2025 Jul 11];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854182/>
  48. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2025 Jul 13];381(24):2315–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826340/>
  49. 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* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jul 11];40(16\_suppl):7004–7004. Available from: [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.7004](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7004)
  50. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, Foà R, Breccia M. Insights into the optimal use of ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2025 Sep 22];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854182/>

51. Cortes JE, Lomaia E, Turkina A, Moiraghi B, Sutton MU, Pavlovsky C, et al. Interim analysis (IA) of OPTIC: A dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 May 20 [cited 2025 Sep 22];38(15\_suppl):7502–7502. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.7502](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.7502)
52. 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* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Sep 22];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34991679/>
53. 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* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jul 11];24(7):1299–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20520639/>
54. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews [Internet]. [cited 2025 Jul 13]. Available from: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>
55. 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* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2025 Jul 11];358. Available from: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
56. 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. *The BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 11];366. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>
57. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2025 Jul 13];355. Available from: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
58. Overview | Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2025 Jul 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta813>
59. Overview | Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors | Guidance | NICE.
60. 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. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 Jun 20 [cited 2025 Jul 11];25(18\_suppl):7004–7004. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.7004](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.7004)
61. 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* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jul 11];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34991679/>
62. Boquimpani C, Pagnano K, Centrone R, de Oliveira D, Kashiura D, Hamerschlag 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 in Health* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Jul 11];26(6):S252. Available from: <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showFullText?pii=S1098301523014870>
63. Jabbour E, Cortes J, Santos FPS, 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* [Internet]. 2011 Mar 31 [cited 2025 Jul 11];117(13):3641–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156844/>
64. Guyot P, Ades AE, Ouwers MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2025 Jul 11];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22297116/>
65. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jul 14];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34112207/>
66. 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 [Internet]. 2010 May 18 [cited 2025 Jul 11];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20482804/>
67. Overview | Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for treating imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta425>
  68. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2008 Oct 21 [cited 2025 Jul 11];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18939982/>
  69. 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 [Internet]. 2018 Sep 21 [cited 2025 Jul 11];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241538/>
  70. PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 01 DE MARÇO DE 2021. — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210318\\_portal\\_portaria\\_conjunta-pcdt\\_lmc\\_adulto.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210318_portal_portaria_conjunta-pcdt_lmc_adulto.pdf/view)
  71. 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 [Internet]. 2021 Nov 25 [cited 2025 Jul 11];138(21):2042–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407543/>
  72. Capa - listas de preços — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
  73. POF 2008-2009 | IBGE [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9050-pesquisa-de-orcamentos->
  74. Wolosker N, da Silva MFA, Portugal MFC, Stabellini N, Zerati AE, Szejf 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 [Internet]. 2022 [cited 2025 Jul 11];21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36187218/>
  75. Vargas DF, de David CN, Horvath JDC, Silva TS, Pereira MP, Rigoni LDC, et al. The use of micro-costing in an economic analysis of allogeneic HSCT in Brazil. J bras econ saúde (Impr) [Internet]. 2021 Aug 20 [cited 2025 Jul 14];13(2):166–74. Available from: <http://www.jbes.com.br/images/v13n2/166.pdf>
  76. 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. American Journal of Hospice and Palliative Medicine [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jul 11];36(9):775–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30744400/>
  77. asciminib | CDA-AMC [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/asciminib>
  78. Australian Government. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Asciminib [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13259W-13260X-13264D>
  79. Haute Autorité de Santé - SCEMBLIX (asciminib) - Leucémie myéloïde chronique [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3396012/en/scemblix-asciminib-leucemie-myeloide-chronique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396012/en/scemblix-asciminib-leucemie-myeloide-chronique)
  80. [G22-32] Asciminib (chronische myeloische Leukämie) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/g22-32.html>
  81. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asciminib (Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien) - Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]. [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/884/#english>



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**