Nota Técnica 347362

Data de conclusão: 14/05/2025 10:21:51

Paciente

Idade: 77 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 347362

CID: C92.1 - Leucemia mielóide crônica

Diagnóstico: Leucemia mielóide crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE ASCIMINIBE

Via de administração: via oral

Posologia: asciminibe 40 mg- 60 comprimidos por mês. Tomar 01 comprimido via oral 2x por dia. Tratamento por 24 meses.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE ASCIMINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, alternativamente aos TKI seria possível oferecer ao paciente tratamentos baseados em interferon e quimioterapia convencional.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE ASCIMINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE ASCIMINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE ASCIMINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O asciminibe é um inibidor específico da proteína tirosina quinase BCR-ABL1, utilizado no tratamento da LMC que é positiva para o cromossomo Filadélfia. O mecanismo de ação do asciminibe é diferente dos TKIs tradicionais, pois ele atua especificamente no sítio alostérico da proteína BCR-ABL1, também conhecido como myristoyl pocket. Ao se ligar ao sítio alostérico, o asciminibe altera a conformação da proteína BCR-ABL1, impedindo a fosforilação e a ativação de suas vias de sinalização. O resultado dessa ação é a redução da proliferação das células leucêmicas, promovendo a apoptose e reduzindo a carga tumoral. Essa abordagem alostérica permite que o asciminibe seja eficaz mesmo em casos onde existem mutações que conferem resistência aos TKIs tradicionais, como a mutação T315I na proteína BCR-ABL1 (7).
O asciminibe foi testado no tratamento de pacientes com LMC em fase crônica resistentes/intolerantes a 2 ou mais TKIs em um estudo de fase 3, aberto (7). Os pacientes foram randomizados na razão de 2:1 para receber asciminibe ou bosutinibe. O objetivo primário foi comparar a taxa de resposta molecular maior (RMM) na semana 24. Um total de 233 pacientes foram randomizados para asciminibe (n = 157) ou bosutinibe (n = 76). Após uma mediana de acompanhamento de 14,9 meses a taxa de RMM na semana 24 foi de 25,5% com asciminibe e 13,2% com bosutinibe. A diferença na taxa de RMM entre os braços de tratamento, após ajuste para a resposta citogenética maior (RCM) na linha de base, foi de 12,2% [intervalo de confiança (IC) de 95% de 2,19 a 22,30; p bilateral = 0,029]. Menos eventos adversos (EAs) de grau ?3 (50,6% vs 60,5%) e eventos adversos levando à descontinuação do tratamento (5,8% vs 21,1%) ocorreram com asciminibe do que com bosutinibe.
Em análise publicada posteriormente após um acompanhamento mediano de 2,3 anos, o asciminibe continuou a demonstrar eficácia superior e melhor segurança e tolerabilidade do que o bosutinibe (8). A taxa de RMM na semana 96 foi de 37,6% com asciminibe vs 15,8% com bosutinibe; a diferença na taxa de RMM entre os braços, após ajuste para a RCM basal, foi de 21,7% (IC de 95% de 10,53 a 32,95; p bilateral = 0,001). Menos EAs de grau ?3 (56,4% vs 68,4%) e EAs levando à descontinuação do tratamento (7,7% vs 26,3%) ocorreram com asciminibe do que com bosutinibe. Uma proporção maior de pacientes com asciminibe do que com bosutinibe permaneceu em tratamento e continuou a obter benefícios ao longo do tempo.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
ASCIMINIBE	40 MG COM REV12 CT FR PLAS PEAD OPC X 60		R$ 21.070,27	R$ 252.843,24

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de

medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O asciminibe é produzido e comercializado pelo laboratório farmacêutico NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A sob o nome comercial Scemblix®, na forma farmacêutica de comprimidos de 20 ou 40 mg. Com base na dose prescrita, e após consulta à tabela CMED em maio de 2024 elaborou-se a tabela acima, em que se estimou o custo anual do tratamento com esse medicamento.
Não foram encontradas avaliações econômicas do uso de asciminibe para o tratamento da leucemia mielóide crônica já tratada com dois ou mais inibidores de tirosina quinase para o cenário brasileiro.
A Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH) avaliou o uso do asciminibe no tratamento da LMC já tratada com dois ou mais TKIs (9). O comitê foi favorável ao seu reembolso desde que os pacientes não apresentassem as mutações T315I or V299, além disso a medicação deveria ser fornecida com desconto por parte do fabricante. Em sua avaliação econômica o medicamento não foi custo-efetivo podendo custar aproximadamente $13,3 milhões de dólares canadenses em 3 anos. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada em $207.406 por anos de vida ajustado para qualidade (QALY) de ganho quando comparado com o tratamento com bosutinibe.
Nessa linha, o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence - NICE), do governo britânico, também fez uma avaliação do tratamento com asciminibe para esse mesmo cenário clínico (10). O comitê avaliador foi favorável a sua incorporação desde que fosse fornecido com desconto confidencial por parte do fornecedor. A RCEI estimada foi de entre £20.000 e £30.000 por QALY ganho.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento na taxa de resposta molecular maior na semana 24 e na semana 96 em comparação com o tratamento com o bosutinibe. Sem dados de sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE ASCIMINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica que comprova a eficácia do asciminibe no tratamento da leucemia mielóide crônica. Esse tratamento foi associado a um aumento na taxa de resposta molecular maior na semana 24 e na semana 96 em comparação com o tratamento com o bosutinibe. No entretanto, esses desfechos são considerados substitutos e não existem dados da sua eficácia em termos de sobrevida global. Essa medicação também não é isenta de efeitos adversos importantes como mielossupressão , toxicidade pancreática, prolongamento de QT e hipertensão.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de

custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação desse tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave como a leucemia mielóide crônica. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Chronic Myeloid Leukemia | Rüdiger Hehlmann | Springer [Internet]. [citado 20 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.springer.com/gp/book/9783030719128
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. junho de 2020;95(6):691–709.
3. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT [Internet]. Ministério da Saúde. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. abril de 2020;34(4):966–84.
5. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O'Brien S, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. Blood. 1o de dezembro de 2007;110(12):4005–11.
6. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. julho de 2020;26(7):1247–56.
7. 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. 25 de novembro de 2021;138(21):2031–41.
8. 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. março de 2023;37(3):617–26.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Asciminib for the treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) in chronic phase (CP) previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors. [Internet]. Internet; 2022. Disponível em: https://www.cadth.ca/asciminib

10. National Institute for Health and Care Excellence. Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta813

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta o diagnóstico de leucemia mielóide crônica (CID10: C92.1) com diagnóstico em 2002. Iniciou tratamento com interferon e citarabina, porém sem resposta adequada. Em 2004 iniciou tratamento com imatinibe, com uso irregular devido à plaquetopenia, sangramento vaginal e diarreia. Dessa forma, trocou tratamento para nilotinibe em junho de 2010, porém precisou suspender seu uso em agosto de 2010 por hepatotoxicidade. Em setembro de 2010 iniciou uso de dasatinibe, porém devido à plaquetopenia, neutropenia, pancreatite de repetição e derrame pleural, precisou interromper seu uso em fevereiro de 2020. Em março de 2020 apresentou infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva com necessidade de instalação de marcapasso. Devido a isso foi contraindicado tratamento com nilotinibe ou ponatinibe. Iniciou tratamento com imatinibe com dose reduzida em junho de 2021 e por perda de resposta molecular em março de 2023 necessitou de aumento da dose deste medicamento. Por apresentar novamente plaquetopenia e diarreia com necessidade de internação, seu tratamento foi suspenso. A paciente está sem tratamento medicamentoso no momento. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com asciminibe.
A LMC é neoplasia de células tronco hematopoiéticas resultante da translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22, a t(9;22)(q34;q11) também conhecido como cromossomo Philadelphia, que resulta na formação do gene de fusão BCR-ABL1 que apresenta atividade de tirosino quinase de maneira continuada (1). Entre os achados clínicos sugestivos desta patologia estão leucocitose acompanhada de eosinofilia e basofilia, presença de “desvio à esquerda” na leucometria, que pode incluir blastos e as formas “intermediárias” da série granulocítica neutrofílica (pró-mielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonados e segmentados), esplenomegalia, anemia em graus variados, plaquetose e plaquetopenia. A maioria (90%) dos pacientes recebem diagnóstico na chamada fase crônica (LMC-FC), e 40% destes pacientes descobrem a doença ao realizar um hemograma fortuitamente. A incidência anual estimada desta patologia é de 1-2 casos por 100.000 adultos segundo estimativas internacionais (2), afeta homens com maior frequência que mulheres, e a mediana de idade ao diagnóstico é de 57-59 anos (3,4). No Brasil, no ano de 2019, foram registrados 127.134 procedimentos de quimioterapia para LMC em adultos, de maneira que se estimou uma prevalência de cerca de 15.892 casos no país naquele ano (3).
A história natural da progressão da doença é sabida. A duração da fase crônica pode ser longa e de curso indolente (3), a fase acelerada da LMC (LMC-FA) e a crise blástica (LMC-CB) são formas mais agressivas e apresentam risco para desfechos negativos, inclusive óbito. A duração mediana da LMC-FA é de 1-1,5 anos até progressão ou óbito e da LMC-CB é de 6 meses até progressão ou óbito.
O advento dos inibidores de tirosino quinase (TKI; imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe) revolucionou o tratamento da LMC. Pacientes que, até o final do século passado, apresentavam uma expectativa de vida de 20% em 10 anos, passaram a apresentar uma expectativa de vida de 80-90% em 10 anos (2). Entre os pacientes tratados em primeira linha com imatinibe, 10-15% terão tratamento suspenso por intolerância e 20-25%, por não atingirem

critérios de resposta ótimos, conforme consenso do European Leukemia Net (ELN) (1,4). A monitorização de resposta ao tratamento, se dá por hemogramas seriados, análise de cariótipo e quantificação de transcritos BCR-ABL1 por método de reação em cadeia de polimerase quantitativa (PCR) avaliados conforme a escala internacional (IS). Define-se como falha de tratamento, para pacientes em fase crônica, > 10% de transcritos BCR-ABL1 após 6 meses de tratamento, > 1% de transcritos BCR-ABL1 após 12 meses de tratamento e a qualquer momento após isso se > 1% de transcritos BCR-ABL1, surgimento de mutações que conferem resistência ao inibidor de tirosino quinase em uso ou surgimento de alterações citogenéticas adicionais de alto risco para progressão (a saber cromossomo Philadelphia adicional, +8, i(17p), abn(3q26), +19, -7/7q-, 11q23).

Em caso de falha terapêutica, definida pelos critérios acima, é conduta recomendada que a escolha do TKI subsequente seja baseada no perfil de efeitos adversos e no perfil de mutações do domínio quinase (KD) do gene BCR-ABL1 (1,2,4,5). A maioria das mutações do BCR-ABL1 KD são tratáveis com TKIs de segunda geração, com exceção da mutação do T315I, sensível apenas ao ponatinibe (2,4). Entre pacientes que apresentam resistência a um TKI de segunda geração, a chance de se atingir uma resposta terapêutica profunda e duradoura é baixa, de maneira que é consenso a indicação de transplante alogênico de medula óssea (4,6).

Atualmente, a perspectiva de remissão ‘livre de tratamento’ (TFR - Isto é a descontinuação do TKI e acompanhamento de pacientes em remissão molecular profunda com exame de PCR de alta sensibildiade) para LMC é possível entre um grupo selecionado de pacientes. Entre os pré-requisitos para fazê-lo estão: encontrar-se se em primeira fase crônica, tratamento de duração de pelo menos 5 anos e resposta molecular maior (RMM4) de pelo menos 2 anos de duração e não ter ocorrido falha terapêutica prévia. Além destes itens é necessário que o paciente tenha acesso a teste de PCR para BCR-ABL1 de alta sensibilidade para identificação de uma eventual recaída molecular (o que ocorre em ~ 50% dos casos) (4).