

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SCSEMBLIX (ASCIMINIB)

Tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide crónica positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica (LMC-Ph+FC) previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina cinase.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

07/08/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 25/07/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Asciminib

Nome do medicamento: Scemblix

Apresentação(ões):

- Comprimido revestido por película, 20 mg, blister (60 unidades), n.º registo: 5845003
- Comprimido revestido por película, 40 mg, blister (60 unidades), n.º registo: 5845011

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide crónica positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica (LMC-Ph+FC) previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina cinase (TKIs), sem mutação T315I.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Scemblix (Asciminib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide crónica positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica (LMC-Ph+FC) previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina cinase.

Conclui-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável, do asciminib em relação bosutinib, na população de doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com 2 ou mais TKIs sem mutação T315I, sendo que se recomenda o financiamento. Para além disto chegou-se à conclusão que ainda não foi demonstrado benefício adicional do asciminib em relação a ponatinib, na população de doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com 2 ou mais TKIs sem mutação T315I; contudo há a convicção do efeito benéfico deste tratamento,

pelo que se recomenda o financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:

Aprovado, exclusivamente, para os doentes que não apresentem a mutação T315I, uma vez que não foi submetida qualquer evidência para suportar o benefício adicional de asciminib na subpopulação de doentes portadores desta mutação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Scemblix (Asciminib), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A leucemia mielóide crónica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal que se caracteriza pela translocação, t(9;22) (q34;q11.2), envolvendo a fusão do gene ABL1 do cromossoma 9q34 com o gene BCR no cromossoma 22q11.2. Este rearranjo é conhecido por cromossoma Filadélfia. A consequência molecular desta translocação é a formação de um oncogene de fusão BCR-ABL, uma tirosina cinase ativa que promove o crescimento e proliferação das células. A LMC caracteriza-se por uma fase crónica (FC), uma fase acelerada (FA) e uma fase blástica (FB). Cerca de 50% dos doentes diagnosticados com LMC estão assintomáticos e são diagnosticados em análises de rotina. A maioria dos doentes apresentam-se na fase crónica. Os sinais e sintomas comuns na LMC-FC, quando presente, resulta da anemia e esplenomegalia e incluem a fadiga, perda de peso, saciedade precoce e desconforto ou dor no quadrante superior esquerdo.

O arsenal terapêutico na LMC modificou de forma dramática, com a introdução dos inibidores da tirosina cinase (TKIs), que interferem com a interação entre a oncoproteína BCR-ABL e o trifosfato de adenosina (ATP), bloqueando a proliferação celular do clone maligno. Esta abordagem “alvo” alterou a história natural da LMC, melhorando a taxa de sobrevivência aos 10 anos de cerca de 20% para os 80-90%.

A LMC representa cerca de 15% do total de todas as leucemias. Atualmente, os dados disponíveis demonstram que a distribuição da incidência varia com a idade, sexo e regiões. A incidência anual da LMC varia de 0.4/100.000 a 1.75/100.000 pessoas nos diferentes países. A incidência na LMC aumenta com a idade e é rara nas crianças com menos de 14 anos de idade (0.7/1.000.000/ano). A LMC é mais frequente no sexo masculino com uma relação 1.2-1.7, sendo geralmente diagnosticada entre os 50-60 anos de idade. Em Portugal estimam-se cerca de 100-150 novos casos por ano.

Aplicando a taxa de prevalência da LMC em Portugal de 2019, uma vez que a sobrevivência destes doentes tende a aumentar, estimam-se que em 2024 e 2025 haja, respetivamente 1.473 e 1.472 doentes com LMC.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Asciminib (Scemblix) é um inibidor potente da tirosina cinase ABL-BCR:ABL1. Asciminib inibe a atividade da cinase ABL1 da proteína de fusão BCR:ABL1, ligando-se especificamente à bolsa miristoil da ABL.

Asciminib é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide crónica positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica (LMC-Ph+FC) previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina cinase.

O tratamento de 1.ª linha na LMC-FC é o imatinib. Em 2.ª linha são utilizados os inibidores da tirosina cinase de 2.ª geração, tais como, dasatinib, nilotinib e bosutinib. A monitorização de resposta, deve ser feita pela quantificação do BCR-ABL. A alteração do tratamento é recomendada, quando surge intolerância ou quando não se atinge resposta molecular. Os tratamentos em 3.ª linha na LMC-FC, onde se posiciona o asciminib, segundo as recomendações da European LeukemiaNet (ELN), é menos consensual. A utilização sequencial de TKIs está associada a um aumento na frequência de mutações,

entre as quais a mutação T315I, que conferem resistência a alguns TKIs, com uma probabilidade diminuída de resposta e pior sobrevivência global.

A definição de uma resposta aceitável na 3.ª linha ou subsequentes, não pode ser formalizada, mas níveis de transcritos BCR-ABL >1% ou uma resposta citogenética menos que completa (Ph+ >0%) são insuficientes para uma sobrevivência ótima. As alternativas terapêuticas na LMC-FC em 3ª linha, dependem dos TKIs utilizados previamente. Nos doentes resistentes ou intolerantes a dois TKIs, qualquer dos restantes TKIs podem ser utilizados. A escolha do TKI em 3.ª linha, depende das comorbilidades do doente, efeitos adversos prévios, perfil mutacional, interação dos medicamentos e a adesão à terapêutica. O ponatinib, um TKI de 3.ª geração, foi aprovado para os doentes com mutação T315I e doentes com LMC resistentes a dois ou mais TKIs. Nos doentes com resistência a 2 TKIs sem mutações específicas, o ponatinib é o TKI de eleição, na prática clínica, a menos que o doente apresente fatores de risco cardiovascular que contraindicam a sua utilização.

Nos doentes com LMC-FC sem a mutação T315I, para além do ponatinib, a alternativa terapêutica em 3ª linha, é o bosutinib, porque na prática clínica, o dasatinib e o nilotinib, são frequentemente utilizados em 2ª linha. Nos doentes com a mutação T315I, o ponatinib é o TKI de escolha.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

Com a introdução dos inibidores da tirosina cinase (TKIs), a taxa de sobrevivência da LMC aos 10 anos é de cerca de 80-90%. Assim, o período mínimo para avaliação das consequências do tratamento, benefícios e riscos, deverá ser de 20 anos.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

A LMC representa cerca de 15% do total de todas as leucemias. Surgem cerca de 1-1.5 novos casos/ano/100.000 habitantes. Em Portugal estimam-se cerca de 100-150 novos casos por ano. Entre 15 e 25% dos utentes tratados com imatinib acabam por apresentar resistência citogenética. (Jabbour E, et al.) Destes, uma fração apresentará resistência também aos fármacos de 2ª linha, com indicação para asciminib, sendo o seu número difícil de estimar.

De referir que o n.º de doente é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

O benefício adicional de asciminib foi avaliado “para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide crónica positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica (LMC-Ph+ FC), previamente, tratados com dois ou mais inibidores da tirosina cinase”.

A Tabela 1 mostra as populações, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de asciminib. Na Tabela 2 encontra-se os termos de comparação.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com ≥ 2 TKIs sem mutação T315I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asciminib 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bosutinib ▪ Ponatinib
Doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com ≥ 2 TKIs com mutação T315I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asciminib 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ponatinib

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose inicial de asciminib é de 40mg duas vezes por dia O tratamento deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Bosutinib e ponatinib Posologias de acordo com RCM
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) encontram-se na Tabela 3. Estas foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Resposta hematológica	5	Importante
Resposta citogenética major	5	Importante
Resposta molecular major	5	Importante
Tempo até resposta	5	Importante
Duração de resposta	6	Importante
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Sobrevivência global	9	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de grau 3 ou 4	8	Crítica
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	9	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

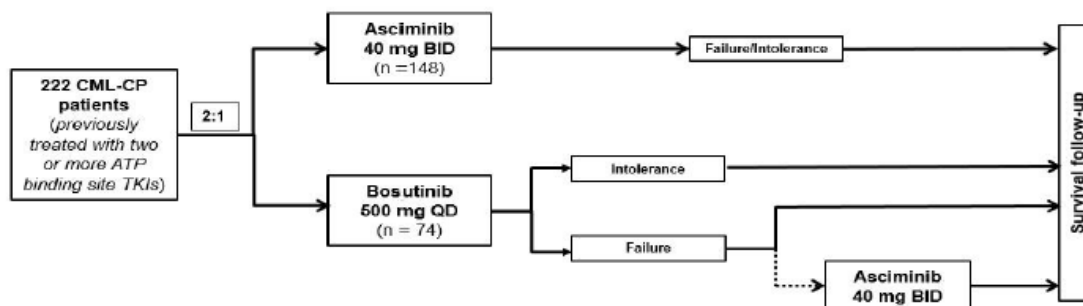
Estudo CABL001A2301 (ASCEMBL)³⁻⁵

Desenho de estudo

O estudo CABL001A2301 (ASCEMBL)²⁻⁵, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 87 centros, de 25 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 233 doentes, com adultos com leucemia mieloide crónica – fase crónica, que tinham recebido previamente pelo menos dois inibidores da tirosina cinase (TKI), e que não apresentavam mutação T315I, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem asciminib, por via oral, na dose de 40 mg duas vezes por dia (n=157), ou bosutinib (n=76), por via oral, na dose de 500 mg uma vez por dia, e avaliou a resposta molecular major.

O desenho do estudo CABL001A2301 (ASCEMBL) está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo CABL001A2301 (ASCEMBL)



Fonte: Extraído de referência 2

CrITÉRIOS de inclusÃO e exclusÃO

O estudo incluiu doentes com 18 anos ou mais, com leucemia mieloide crónica – fase crónica, que tinham recebido previamente pelo menos dois inibidores da tirosina cinase, e apresentem falência ao tratamento (definida de acordo com as recomendações de 2013 da European LeukemiaNet), ou intolerância a tratamento TKI mais recente, e não apresentarem mutação T315I. De acordo com o TAIM, nos doentes com intolerância ao TKI mais recente, o limiar do teste BCR-ABL1 foi reduzido de $\geq 1\%$ para $>0,1\%$ pela Emenda 3 ao protocolo (14 de Dezembro de 2018), para assegurar que a população do

estudo era representativa de uma população com leucemia mielóide crónica em terceira linha. Pela Emenda 3, estava previsto que não mais de 30% da população do estudo seria definida como intolerante ao mais recente TKI utilizando a definição de BCR-ABL1 <1%.

Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG entre 0 e 2, e função hepática e renal adequada.

Foram excluídos, entre outros, os doentes com mutação T315I ou V299L; doentes com leucemia mielóide crónica em segunda fase crónica, após fase acelerada ou crise blástica; que tivessem recebido previamente transplantação de medula ou que estivessem planeadas para transplantação alogénica de medula; que apresentassem alterações da repolarização cardíaca; ou que apresentassem história de pancreatite aguda, doença hepática aguda ou crónica, ou infeções.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados (aleatorização gerada por computador), numa relação de 2:1, para receberem asciminib (n=157), ou bosutinib (76), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi estratificada por resposta citogenética no basal (resposta citogenética major [completa ou parcial] vs. resposta citogenética mínima [mínima ou nenhuma]). O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Os doentes receberam asciminib, por via oral, na dose de 40 mg duas vezes por dia (n=157), ou bosutinib (n=76), por via oral, na dose de 500 mg uma vez por dia. Os comprimidos de asciminib eram tomados em jejum, enquanto os comprimidos de bosutinib eram tomados com as refeições.

Os doentes que apresentassem falência ao tratamento (definida de acordo com as recomendações de 2013 da European LeukemiaNet), tinham de descontinuar o tratamento. Contudo, após a Emenda 3 ao protocolo (14 de Dezembro de 2018), os doentes do grupo bosutinib com falência ao tratamento, podiam mudar para asciminib.

As avaliações de eficácia incluíram a resposta hematológica, citogenética, e molecular. As avaliações hematológicas foram analisadas em cada visita por um laboratório central (nas semanas 6, 10, e 14, podiam ser analisadas por um laboratório periférico), sendo a resposta hematológica completa definida por, cumulativamente, os seguintes critérios: glóbulos brancos $<10.000/\text{mm}^3$, plaquetas $<450.000/\text{mm}^3$, basófilos $<5\%$, ausência de blastos e promielócitos no sangue periférico, e ausência de doença extra-medular, incluindo do fígado e baço. As análises citogenéticas foram realizadas em mielogramas, colhidos no basal, e semanas 24, 48, 72, e 96. A resposta citogenética foi avaliada localmente pela percentagem de metáfases Ph+ na medula óssea. Era necessário uma revisão de, no mínimo, 20 metafases, e foram utilizados os seguintes critérios: resposta completa - 0% de metáfases Ph+; resposta parcial - $>0\%$ a 35% de metáfases Ph+; resposta *major* - 0 a 35% de metáfases Ph+; resposta *minor* - $>35\%$ a 65% de metáfases Ph+; resposta mínima - $>65\%$ a 95% de metáfases Ph+; resposta nula - $>95\%$ a 100% de metáfases Ph+. As respostas moleculares utilizaram os níveis de BCR-ABL1 no sangue periférico, testados num laboratório central, e, no caso de serem positivas, foram realizadas a cada 12 semanas.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a resposta molecular major (RMM) avaliada na semana 24.

A medida de resultado secundária principal foi a RMM à semana 96. Outras medidas de resultado secundárias incluíram o tempo até RMM, duração da RMM, percentagem de BCR-ABL1 à semana 24, 48 e 96, resposta citogenética completa (RCC), tempo até RCC, duração da RCC, tempo até falência de tratamento, sobrevivência livre de progressão (PFS), sobrevivência global e resultados reportados pelos doentes.

MMR foi definida como uma redução $\geq 3,0$ log no BCR-ABL1, para uma razão (%) BCR-ABL1/ABL $\leq 0,1\%$. A MMR foi considerada uma variável binária, em que os doentes que atingiram a MMR foram considerados respondedores, e os doentes que não atingiram MMR ou em que esse dado estivesse em falta foram considerados não respondedores.

A resposta citogenética foi avaliada localmente pela percentagem de metáfases Ph+ na medula óssea. Era necessário uma revisão de, no mínimo, 20 metafases, e foram utilizados os seguintes critérios: resposta completa - 0% de metáfases Ph+; resposta parcial - $>0\%$ a 35% de metáfases Ph+; resposta *major* - 0 a 35% de metáfases Ph+; resposta *minor* - $>35\%$ a 65% de metáfases Ph+; resposta mínima -

>65% a 95% de metáfases Ph+; resposta nula - >95% a 100% de metáfases Ph+. As respostas moleculares utilizaram os níveis de BCR-ABL1 no sangue periférico, testados num laboratório central.

A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte. Nos doentes sem documentação de morte, a sobrevivência global foi censurada à última data em que se sabia que o doente estava vivo. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à data de progressão da doença documentada ou morte de qualquer causa.

Análise estatística

Para a maioria das análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. No entanto, algumas análises foram realizadas noutras populações: para a duração de MMR e o tempo até MMR foi utilizada a população MMR respondedora que incluiu todos os doentes que atingiram MMR em qualquer momento do estudo; para a resposta citogenética completa foi utilizada a população resposta citogenética completa que incluiu doentes que não estavam em resposta citogenética completa no basal.

Estimou-se que seriam necessários 222 doentes, para o estudo ter um poder de 90%, a um nível de alfa de 0,05 (bilateral), para detetar uma diferença de 20% entre grupos de tratamento, na MMR (asciminib 35%; bosutinib 15%; razão de chances 3,05).

De acordo com o TAIM, não estava prevista qualquer análise interina formal, mas uma comissão de monitorização de dados reviu os dados 6 meses após a aleatorização do primeiro doente, e a cada 6 meses a partir daí, até à análise primária. A análise primária estava planeada ocorrer quando todos os doentes incluídos estivessem em tratamento há 24 semanas ou tivessem descontinuado precocemente. Para além da análise primária, estavam planeadas as seguintes análises: análise às 96 semanas; análise final do tratamento, a ter lugar 30 dias após o final de tratamento. Esta análise poderia coincidir com a análise às 96 semanas; sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global a ter lugar ao fim de 5 anos de seguimento.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para as medidas de resultado primária e secundária principal (MMR na semana 96). Se

a análise da medida de resultado primária mostrasse significado estatístico, seria testada a segunda medida.

Em geral, nos casos em que não existiam dados de BCR-ABL1 na semana 24 foram considerados não respondedores. Contudo, nos casos em que existiam dados de BCR-ABL1 nas semanas 16 e 36 indicando MMR, a avaliação da semana 24 foi imputada com “resposta”, assumindo que o MMR foi mantido entre as semanas 16 e 36.

Resultados

O estudo teve lugar em 87 centros, de 25 países, tendo-se iniciado a 15 de novembro de 2017, e datas de corte de 20 de setembro de 2019 (análise da semana 24), e de 6 de Janeiro de 2021 (avaliação da resposta 30 dias após fim de tratamento e análise da semana 96).

Fluxo de doentes

O estudo incluiu 233 doentes, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem asciminib (n=157), ou bosutinib (n=76).

Na avaliação às 24 semanas, descontinuaram precocemente do estudo, 59/157 doentes (37,6%) alocados ao grupo asciminib, e 54/76 doentes (71,1%) no grupo bosutinib, a maioria por falta de eficácia (asciminib: 21,0%; bosutinib: 31,6%), eventos adversos (asciminib: 5,1%; bosutinib: 21,1%), ou decisão do médico (asciminib: 6,4%; bosutinib: 7,9%). No grupo bosutinib, 22/76 doentes (28,9%) tinham mudado para asciminib.

Estes dados (24 semanas) são apresentados na Tabela 4. De notar, embora a capa do relatório refira a data de corte de 20 de setembro de 2019, a Tabela refere a data de 25 de Maio de 2020. Os dados na semana 96, são apresentados na Tabela 5.

Tabela 4: Fluxo de doentes (data de corte 25 de Maio de 2020)

	Asciminib N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All Patients N=233 n (%)
Patients randomized			
Treated	156 (99.4)	76 (100.0)	232 (99.6)
Not treated	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Reason for not being treated			
Physician decision	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Treatment ongoing ¹	97 (61.8)	22 (28.9)	119 (51.1)
Discontinued from treatment	59 (37.6)	54 (71.1)	113 (48.5)
< Week 24	26 (16.6)	25 (32.9)	51 (21.9)
≥ Week 24 and < Week 48	22 (14.0)	28 (36.8)	50 (21.5)
≥ Week 48 and < Week 96	11 (7.0)	1 (1.3)	12 (5.2)
Reason for discontinuation			
Lack of efficacy	33 (21.0)	24 (31.6)	57 (24.5)
Adverse event	8 (5.1)	16 (21.1)	24 (10.3)
Physician decision	10 (6.4)	6 (7.9)	16 (6.9)
Patient/guardian decision	4 (2.5)	3 (3.9)	7 (3.0)
Progressive disease	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Lost to follow-up	1 (0.6)	2 (2.6)	3 (1.3)
Death	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Protocol deviation	1 (0.6)	0	1 (0.4)
< Week 24			

Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 5: Fluxo de doentes (data de corte 6 de Janeiro de 2021)

	Asciminib N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All Subjects N=233 n (%)
Subjects randomized			
Treated	156 (99.4)	76 (100.0)	232 (99.6)
Not treated	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Reason for not being treated			
Physician Decision	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Treatment ongoing *	89 (56.7)	17 (22.4)	106 (45.5)
Discontinued from treatment	67 (42.7)	59 (77.6)	126 (54.1)
< Week 24	26 (16.6)	25 (32.9)	51 (21.9)
>= Week 24 and < Week 48	25 (15.9)	29 (38.2)	54 (23.2)
>= Week 48 and < Week 96	15 (9.6)	3 (3.9)	18 (7.7)
>= Week 96	1 (0.6)	2 (2.6)	3 (1.3)
Reason for discontinuation			
Lack Of Efficacy	37 (23.6)	27 (35.5)	64 (27.5)
Physician Decision	13 (8.3)	6 (7.9)	19 (8.2)
Adverse Event	9 (5.7)	18 (23.7)	27 (11.6)
Subject/Guardian Decision	4 (2.5)	3 (3.9)	7 (3.0)
Death	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Lost To Follow-Up	1 (0.6)	2 (2.6)	3 (1.3)
Progressive Disease	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Protocol Deviation	1 (0.6)	0	1 (0.4)
< Week 24			
Adverse Event	7 (4.5)	11 (14.5)	18 (7.7)
Lack Of Efficacy	7 (4.5)	5 (6.6)	12 (5.2)
Physician Decision	7 (4.5)	4 (5.3)	11 (4.7)
Subject/Guardian Decision	2 (1.3)	2 (2.6)	4 (1.7)

* Ongoing at the time of the data cut-off date 2021-01-06

Fonte: Extraído de referência 5

Populações analisadas

As populações incluídas em cada uma das análises encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6: *Populações incluídas nas análises*

Analysis set	Asciminib N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Full analysis set	157 (100.0)	76 (100.0)	233 (100.0)
Safety set	156 (99.4)	76 (100.0)	232 (99.6)
Pharmacokinetic analysis set	149 (94.9)	NA	NA
MMR responder set	54 (34.4)	14 (18.4)	68 (29.2)
CCyR analysis set	103 (65.6)	62 (81.6)	165 (70.8)
CCyR responder set	44 (28.0)	19 (25.0)	63 (27.0)
Switch analysis set	NA	22 (28.9)	NA

Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

A idade média era de 51,0 anos, 18,9% tinha 65 anos ou mais, tendo as idades variado entre 19 e 83 anos. Do total, 48,5% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era de raça asiática (14,2%) ou branca (74,7%), em geral sem diferenças entre grupos de tratamento (mais doentes do sexo masculino no grupo asciminib: 52,2% vs. 40,8%).

As características demográficas das populações incluídas no estudo, por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características demográficas das populações

Demographic variable	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	All patients N=233
Age (years)			
n	157	76	233
Mean (SD)	51.0 (13.49)	51.0 (13.95)	51.0 (13.61)
Median	52.0	52.0	52.0
Min-Max	24-83	19-77	19-83
Age category - n (%)			
18 - < 65 years	128 (81.5)	61 (80.3)	189 (81.1)
65 - < 75 years	25 (15.9)	13 (17.1)	38 (16.3)
≥ 75 years	4 (2.5)	2 (2.6)	6 (2.6)
< 65 years	128 (81.5)	61 (80.3)	189 (81.1)
≥ 65 years	29 (18.5)	15 (19.7)	44 (18.9)
Sex - n (%)			
Female	75 (47.8)	45 (59.2)	120 (51.5)
Male	82 (52.2)	31 (40.8)	113 (48.5)
Race - n (%)			
White	118 (75.2)	56 (73.7)	174 (74.7)
Asian	22 (14.0)	11 (14.5)	33 (14.2)
Black or African American	8 (5.1)	2 (2.6)	10 (4.3)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	1 (0.4)
Other	5 (3.2)	7 (9.2)	12 (5.2)
Unknown	3 (1.9)	0	3 (1.3)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	15 (9.6)	17 (22.4)	32 (13.7)
Not Hispanic or Latino	102 (65.0)	43 (56.6)	145 (62.2)
Not Reported	23 (14.6)	11 (14.5)	34 (14.6)
Unknown	17 (10.8)	5 (6.6)	22 (9.4)
Body mass index (kg/m²)			
n	152	76	228
Mean (SD)	27.9 (6.52)	27.4 (7.16)	27.7 (6.73)
Median	26.7	25.8	26.3
Min-Max	18-74	18-68	18-74
ECOG performance status - n (%)			

Fonte: Extraído de referência 3

Mais doentes no grupo bosutinib, apresentavam três ou mais linhas prévias de tratamento com TKI (60,5% vs. 47,8%), e como motivo para descontinuar o TKI falta de eficácia (71,1% vs. 60,5%).

Estes dados encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8: *Tratamento anti-neoplásico prévio*

Characteristic	Asciminib N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
Prior TKIs - n (%)			
Dasatinib	131 (83.4)	65 (85.5)	196 (84.1)
Imatinib	130 (82.8)	63 (82.9)	193 (82.8)
Nilotinib	104 (66.2)	56 (73.7)	160 (68.7)
Ponatinib	23 (14.6)	18 (23.7)	41 (17.6)
Other	5 (3.2)	4 (5.3)	9 (3.9)
Radotinib	4 (2.5)	2 (2.6)	6 (2.6)
Number of prior TKIs - n (%)			
2	89 (56.7)	33 (43.4)	122 (52.4)
3	53 (33.8)	33 (43.4)	86 (36.9)
4	14 (8.9)	7 (9.2)	21 (9.0)
≥ 5	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
Number of lines of prior TKI therapy - n (%)			
2	82 (52.2)	30 (39.5)	112 (48.1)
3	44 (28.0)	29 (38.2)	73 (31.3)
4	24 (15.3)	10 (13.2)	34 (14.6)
≥ 5	7 (4.5)	7 (9.2)	14 (6.0)
Reason to discontinue last TKI - n (%)			
Lack of efficacy	95 (60.5)	54 (71.1)	149 (63.9)
Lack of tolerability	59 (37.6)	22 (28.9)	81 (34.8)
Other	3 (1.9)	0	3 (1.3)
Prior non-TKI therapies			
No	101 (64.3)	51 (67.1)	152 (65.2)
Yes	56 (35.7)	25 (32.9)	81 (34.8)

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

Sobrevivência global

Na população ITT, na avaliação da semana 96, tinham morrido 7 doentes (5 doentes no grupo asciminib, e 2 doentes no grupo bosutinib). O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar diferenças na sobrevivência global entre grupos de tratamento. O protocolo de estudo prevê avaliar a sobrevivência global quando os doentes atingirem 5 anos de seguimento.

Estes dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9: *Sobrevivência global*

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76
Number of subjects with event (n)	5	2
Percentage of subjects with events (n/N) (%)	3.2	2.6
Maximum Follow-up (year)	3.7	3.7
Median Follow-up (year)	2.3	2.3
Time to event (year)		
K-M percentiles (95% CI)		
25th	NE (NE, NE)	3.7 (3.7, NE)
50th	NE (NE, NE)	3.7 (3.7, NE)
75th	NE (NE, NE)	NE (3.7, NE)
K-M % event free (95% CI)		
1 year	98.0 (93.8, 99.3)	98.6 (90.2, 99.8)
2 years	97.3 (92.9, 99.0)	98.6 (90.2, 99.8)

Fonte: Extraído de referência 5

Sobrevivência livre de progressão (PFS)

Na população ITT, na avaliação da semana 96, tinham-se observado 14 eventos PFS (9 doentes no grupo asciminib, e 5 doentes no grupo bosutinib). O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar diferenças na sobrevivência livre de progressão entre grupos de tratamento. O protocolo de estudo prevê avaliar a sobrevivência livre de progressão quando os doentes atingirem 5 anos de seguimento.

Estes dados podem ser observados na Tabela 10.

Tabela 10: *Sobrevivência livre de progressão*

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76
Number of subjects with event (n)	9	5
Percentage of subjects with events (n/N) (%)	5.7	6.6
Maximum Follow-up (year)	3.7	3.5
Median Follow-up (year)	1.8	1.1
Time to event (year)		
K-M percentiles (95% CI)		
25th	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
50th	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
K-M % event free (95% CI)		
1 year	96.3 (91.4, 98.5)	91.1 (79.5, 96.3)
2 years	94.4 (88.6, 97.3)	91.1 (79.5, 96.3)

Fonte: Extraído de referência 5

Resposta molecular major às 24 semanas

Na população ITT, na semana 24, observou-se uma resposta molecular major, em 40/157 doentes (25,5%; IC95% 18,9 a 33,0) no grupo asciminib, e em 10/76 doentes (13,2%; IC95% 6,5 a 22,9) no grupo bosutinib (diferença entre grupos: 12,2; IC95% 2,2 a 22,3; $p = 0,029$).

Resposta molecular major às 96 semanas

Na população ITT, na semana 96, observou-se uma resposta molecular major, em 59/157 doentes (37,6%; IC95% 30,0 a 45,7) no grupo asciminib, e em 12/76 doentes (15,8%; IC95% 8,4 a 26,0) no grupo bosutinib (diferença entre grupos: 21,7; IC95% 10,5 a 33,0; $p = 0,001$).

Estes dados são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Resposta molecular major às 96 semanas

	Asciminib N=157	Bosutinib N=76
Response - n (%)	59 (37.58)	12 (15.79)
95% CI for response (1)	(29.99, 45.65)	(8.43, 25.96)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	21.79	
95% CI for difference in response rate (2)	(10.63, 32.95)	
Common risk difference (%) (3)	21.74	
95% CI for difference	(10.53, 32.95)	
CMH test p-value (4)	0.001	

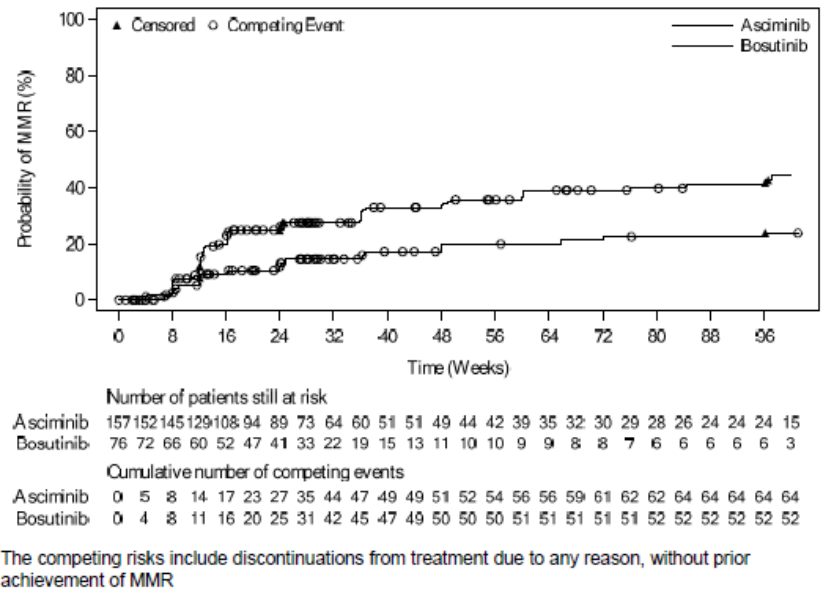
Fonte: Extraído de referência 5

Tempo até à resposta molecular major

Na população ITT, na semana 96, o tempo mediano até à MMR foi de 16,1 semanas no grupo asciminib, e de 24 semanas no grupo bosutinib.

Estes dados podem ser observados na Figura 2.

Figura 2: *Incidência cumulativa de MMR*



Fonte:

Extraído de referência 5

Duração da primeira resposta molecular major

Na população ITT, na semana 96, a duração mediana da primeira MMR não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento.

Resposta citogenética completa

A resposta citogenética foi avaliada localmente pela percentagem de metáfases Ph+ na medula óssea. Era necessário uma revisão de, no mínimo, 20 metafases, e foram utilizados os seguintes critérios: resposta completa - 0% de metáfases Ph+.

Na população ITT, na semana 96, a resposta citogenética completa foi de 39,8% no grupo asciminib, e de 16,1% no grupo bosutinib (diferença entre grupos 23,9%; IC95% 10,3% a 37,4%).

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelo MDASI-CML, PGIC, EuroQoL Visual Analogue Scale (EQ-VAS), e WPAI-CML.

Os resultados sugerem que, em geral, asciminib não agravou a qualidade de vida. Contudo, a natureza exploratória das análises (com a existência de múltiplas comparações sem ajustamento para

multiplicidade, sem qualquer hipótese formal), tornam os resultados difíceis de interpretar, não sendo informativos para a tomada de decisão.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 142/156 doentes (91,0%) no grupo asciminib, e em 74/76 doentes (97,4%) no grupo bosutinib.

Observaram-se eventos adversos graves em 28/156 doentes (17,9%) no grupo asciminib, e em 20/76 doentes (26,3%) no grupo bosutinib.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 88/156 doentes (56,4%) no grupo asciminib, e em 52/76 doentes (68,4%) no grupo bosutinib.

Observaram-se mortes por eventos adversos em 2/156 doentes (1,3%) no grupo asciminib, e em 1/76 doentes (1,3%) no grupo bosutinib.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 12/156 doentes (7,7%) no grupo asciminib, e em 20/76 doentes (26,3%) no grupo bosutinib.

Eventos adversos mais frequentes com asciminib incluíram trombocitopenia (23,1% vs. 14,5%), fadiga (14,7% vs. 9,2%), hipertensão (13,5% vs. 5,3%), artralgia (12,8% vs. 3,9%), nasofaringite (10,9% vs. 3,9%), astenia (8,3% vs. 1,3%), e espasmos musculares (5,8% vs. 0%). Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 12.

Tabela 12: *Eventos adversos*

Preferred term	Asciminib N=156		Bosutinib N=76	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Number of subjects with at least one event	142 (91.0)	88 (56.4)	74 (97.4)	52 (68.4)
Thrombocytopenia	36 (23.1)	28 (17.9)	11 (14.5)	5 (6.6)
Headache	31 (19.9)	3 (1.9)	12 (15.8)	0
Neutropenia	30 (19.2)	24 (15.4)	13 (17.1)	9 (11.8)
Fatigue	23 (14.7)	1 (0.6)	7 (9.2)	1 (1.3)
Hypertension	21 (13.5)	10 (6.4)	4 (5.3)	3 (3.9)
Arthralgia	20 (12.8)	1 (0.6)	3 (3.9)	0
Diarrhoea	20 (12.8)	0	55 (72.4)	8 (10.5)
Nausea	18 (11.5)	1 (0.6)	35 (46.1)	0
Nasopharyngitis	17 (10.9)	0	3 (3.9)	0
Anaemia	16 (10.3)	2 (1.3)	6 (7.9)	3 (3.9)
Abdominal pain	14 (9.0)	0	12 (15.8)	1 (1.3)
Pain in extremity	14 (9.0)	1 (0.6)	5 (6.6)	0
Rash	14 (9.0)	0	18 (23.7)	3 (3.9)
Asthenia	13 (8.3)	0	1 (1.3)	0
Cough	13 (8.3)	0	5 (6.6)	0
Back pain	12 (7.7)	1 (0.6)	3 (3.9)	1 (1.3)
Vomiting	12 (7.7)	2 (1.3)	20 (26.3)	0
Dizziness	11 (7.1)	0	2 (2.6)	0
Dyspepsia	11 (7.1)	0	3 (3.9)	0
Insomnia	11 (7.1)	0	1 (1.3)	0
Oedema peripheral	11 (7.1)	0	2 (2.6)	0
Upper respiratory tract infection	11 (7.1)	1 (0.6)	4 (5.3)	0
Myalgia	10 (6.4)	0	2 (2.6)	0
Platelet count decreased	10 (6.4)	7 (4.5)	4 (5.3)	2 (2.6)
Amylase increased	9 (5.8)	1 (0.6)	4 (5.3)	0
Aspartate aminotransferase increased	9 (5.8)	3 (1.9)	16 (21.1)	5 (6.6)
Muscle spasms	9 (5.8)	1 (0.6)	0	0

Fonte: Extraído de referência 5

Características dos estudos incluídos na comparação indireta (MAIC)

Estudo CABL001A2301 (ASSEMBL)³⁻⁵

Ver dados do ponto anterior.

Estudo PACE⁶

O estudo PACE foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 66 centros de 13 países (Portugal não participou), de fase 2, de braço único, que incluiu 449 doentes adultos com leucemia mieloide crónica

ou leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positiva, multitratados, que receberam ponatinib na dose de 45 mg uma vez por dia, por via oral, e avaliou a resposta citogenética completa. O estudo teve 7 coortes (A a F), das quais a coorte A incluiu 203 doentes com leucemia mielocítica crónica – fase crónica, sem mutação T315I, com resistência ou efeitos adversos inaceitáveis a dasatinib ou nilotinib. Foi esta coorte que foi utilizada para as comparações indiretas entre asciminib e ponatinib.

O estudo (coorte A) incluiu doentes com 18 anos ou mais, com leucemia mieloide crónica – fase crónica, cromossoma Philadelphia positiva, que tinham recebido, previamente, dasatinib ou nilotinib, e apresentavam resistência ou intolerância ao tratamento, e não apresentavam mutação T315I. A resistência ao tratamento foi definida pela existência de pelo menos um dos seguintes critérios: ausência de resposta citogenética (>95%Ph+) ou não terem atingido uma resposta hematológica completa após 3 meses de tratamento; apresentarem menos que uma resposta citogenética *minor* (>65% Ph+) após 6 meses de tratamento; apresentar menos que uma resposta citogenética parcial (>35% Ph+) após 12 meses de tratamento; desenvolvimento de novas mutações BCR-ABL após início do tratamento, na ausência de uma resposta citogenética completa; desenvolvimento de uma nova evolução clonal após o início do tratamento, na ausência de uma resposta citogenética completa; perda de qualquer resposta citogenética após o início do tratamento; progressão da doença, para fase acelerada ou blástica, após o início do tratamento.

Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG entre 0 e 2, função hepática e renal adequada, e uma expectativa de vida de pelo menos 3 meses.

A resposta citogenética foi avaliada localmente pela percentagem de metáfases Ph+ na medula óssea. Era necessário uma revisão de, no mínimo, 20 metafases, e foram utilizados os seguintes critérios: resposta completa - 0% de metáfases Ph+; resposta parcial - >0% a 35% de metáfases Ph+; resposta *major* - 0 a 35% de metáfases Ph+; resposta *minor* - >35% a 65% de metáfases Ph+; resposta mínima - >65% a 95% de metáfases Ph+; resposta nula - >95% a 100% de metáfases Ph+.

Foram excluídos os doentes submetidos a transplantação autóloga ou alogénica de medula óssea nos 60 dias anteriores; que apresentassem evidência de doença de enxerto contra hospedeiro ou que estivessem em tratamento para esta doença; que tivessem previamente sido tratados com ponatinib; que estivessem em resposta citogenética completa; que apresentassem alterações da repolarização

cardíaca; ou que apresentassem história de pancreatite aguda, doença hepática aguda ou crónica, ou infeções.

A resposta hematológica completa foi definida por uma contagem de leucócitos inferior ao limite superior do normal, plaquetas inferiores a 450.000/mm³, ausência de blastos ou promielócitos no sangue periférico, menos de 5% de mielócitos mais metamielócitos no sangue periférico, menos de 5% de basófilos no sangue periférico, e ausência de envolvimento extra-medular (nomeadamente, hepatomegália ou esplenomegália).

As características demográficas foram descritas em conjunto para as coortes A e B (n= 270), incluindo os doentes com leucemia mieloide crónica – fase crónica, com mutação T315I. A idade mediana era de 60 anos (18-94), 1% dos doentes apresentava ECOG 2, 93% dos doentes tinham sido previamente tratados com pelo menos 2 TKIs, 57% dos doentes tinham sido previamente tratados com 3 TKIs, apresentavam resistência a dasatinib ou nilotinib 80% dos doentes, e apresentava intolerância a dasatinib ou nilotinib 14% dos doentes.

Observou-se uma resposta citogenética *major* em 56% dos doentes, uma resposta citogenética completa em 49% dos doentes, e uma resposta molecular *major* em 35% dos doentes.

MAIC⁷ comparando asciminib versus ponatinib em doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com ≥ 2 TKIs sem mutação T315I

Estudo ASCSEMBL vs. PACE⁷

Desenho de estudo

Estudo prospetivo, não aleatorizado, que comparou de forma indireta (*matching-adjusted indirect comparison* [MAIC])⁷ os resultados dos doentes incluídos no estudo ASCSEMBL (asciminib) com os resultados de doentes incluídos no estudo PACE (ponatinib), e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, tempo até remissão citogenética completa, tempo até MMR, resposta citogenética completa, MMR, e descontinuação de tratamento.

Observavam-se algumas diferenças no desenho de estudo entre os dois estudos (ASCEMBL e PACE): o estudo ASCEMBL foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que comparou asciminib com bosutinib; o estudo PACE foi um estudo de fase 2, de braço único, que avaliou a eficácia e segurança de ponatinib. O estudo ASCEMBL incluiu doentes que tinham recebido previamente dois TKIs, e apresentavam resistência ou intolerância ao último tratamento; o estudo PACE incluiu doentes com resistência ou intolerância a dasatinib ou nilotinib. No estudo ASCEMBL foram excluídos doentes com transplantação de medula prévia; no estudo PACE os doentes com transplantação de medula prévia podiam ser incluídos, desde que esta tivesse tido lugar há mais de 60 dias. O estudo ASCEMBL incluiu doentes com resposta citogenética completa; o estudo PACE excluiu estes doentes. A definição de resistência ao tratamento prévio variou entre os dois estudos (ver Tabela 13).

Tabela 13: Características dos estudos incluídos na comparação indireta

Characteristic	ASCEMBL	PACE
Evaluated intervention(s)	<ul style="list-style-type: none"> Asciminib: 40 mg PO BID Bosutinib: 500 mg PO QD 	<ul style="list-style-type: none"> Ponatinib: 45 mg PO QD
Study design	Open-label international phase III randomized controlled trial	International phase II single-arm trial
Trail registry identifier	NCT03106779	NCT01207440
Actual start date	October 2017	September 2010
Primary completion date	May 2020	December 2018
Study site locations	Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, Czechia, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Japan, South Korea, Lebanon, Mexico, the Netherlands, Romania, Russia, Saudi Arabia, Serbia, Spain, Switzerland, Turkey, United Kingdom, United States	Australia, Belgium, France, Germany, Italy, South Korea, the Netherlands, Singapore, Spain, Sweden, United Kingdom, Canada, United States
Age	≥18	≥18
Performance score	ECOG 0-2	ECOG 0-2
Exposure to prior regimens	<ul style="list-style-type: none"> ≥2 prior TKIs Failure or intolerance to the last previous TKI therapy at the time of screening Patients with a history of Allo-SCT were excluded 	Resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib
Definition of resistance/failure ^a	<ul style="list-style-type: none"> No CHR or >95% Ph+ metaphases by 3 months BCR-ABL >10% and/or >65% Ph+ metaphases by 6 months BCR-ABL >10% and/or >35% Ph+ metaphases by 12 months At any time: <ul style="list-style-type: none"> Loss of CHR, CCyR, PCyR, MMR New BCR-ABL mutations New clonal chromosomal abnormalities 	<ul style="list-style-type: none"> No CCyR or failure to achieve CHR by 3 months <MiCyR by 6 months <PCyR by 12 months At any time in the absence of CCyR: <ul style="list-style-type: none"> New BCR-ABL kinase domain mutations New clonal evolution At any time: <ul style="list-style-type: none"> Loss of any cytogenetic response Progression of disease
Definition of intolerance ^a	<ul style="list-style-type: none"> Non-hematologic intolerance: Grade 3 or 4 toxicity while on therapy, or persistent grade 2 toxicity, unresponsive to optimal management, including dose adjustments Hematologic intolerance: Grade 3 or 4 toxicity (ANC or platelets) while on therapy that is recurrent after dose reduction 	<ul style="list-style-type: none"> Non-hematologic intolerance: Grade 3 or 4 toxicity while on therapy, or persistent grade 2 toxicity, unresponsive to optimal management, including dose adjustments, in the absence of CCyR Hematologic intolerance: Grade 3 or 4 toxicity (ANC or platelets) while on therapy that is recurrent after dose reduction, in the absence of CCyR
T315I mutation	Excluded	Allowed
CCyR at study entry	Allowed	Excluded

Notes: ^a Based on time since treatment initiation. Abbreviations: Allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation; ANC, absolute neutrophil count; BID, twice daily; CCyR, complete cytogenetic response; CHR, complete hematologic response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MiCyR, minor cytogenetic response; MMR, major molecular response; PCyR, partial cytogenetic response; PO, orally; QD, once daily; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Fonte: Extraído de referência 7

Medidas de resultado

As medidas de resultado foram sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, tempo até remissão citogenética completa, tempo até MMR, resposta citogenética completa, MMR, e descontinuação de tratamento.

Observaram-se algumas diferenças na definição das medidas de resultado, entre os dois estudos: no estudo ASCSEMBL a progressão (para avaliar sobrevivência livre de progressão) foi definida como a progressão para fase acelerada ou crise blástica, ou morte; no estudo PACE a definição de progressão incluiu ainda perda de resposta hematológica completa (na ausência de resposta citogenética), perda de resposta citogenética *major*, ou aumento no número de leucócitos sem resposta hematológica completa (Tabela 14).

Tabela 14: Definição das medidas de resultado

Outcome	ASCSEMBL	PACE
PFS	Time from the date of randomization to the earliest occurrence of documented disease progression to AP/BC or the date of death from any cause (including progressions and deaths observed during the survival follow-up period), censored at the date of last assessment or last post-treatment follow-up	Time from the first dose of study treatment until death, development of AP/BC, loss of CHR (in the absence of cytogenetic response), loss of MCyR, or increasing WBC without CHR, censored at the last response assessment
OS	Time from the date of randomization to the date of death (including the survival follow-up period). Patients who are alive at the time of the analysis data cutoff date will be censored at the date of last contact before the cut-off date	Time from the first dose of study treatment until death, censored at the last date at which patient was known to be alive.
Time to CCyR	Date of first CCyR minus date of randomization plus 1	Time to response: Interval from the first dose of study treatment until the criteria for response are first met, censored at the last assessment of response.
Time to MMR	Date of first MMR minus date of randomization plus 1	
CCyR	No Ph+ cells in at least 20 metaphases	No Ph+ cells in at least 20 metaphases
MMR	≤0.1% BCR-ABL transcripts on the IS	≤0.1% BCR-ABL transcripts on the IS
Treatment discontinuation	Treatment will be discontinued if patient experiences treatment failure (based on ELN guidelines [50]), unacceptable toxicity, disease progression, death, lost to follow-up and/or treatment is discontinued at the discretion of the investigator or withdrawal of consent.	Treatment was discontinued if patient experiences treatment failure, unacceptable toxicity, disease progression, death, protocol deviation, lost to follow-up and/or treatment is discontinued at the discretion of the investigator or withdrawal of consent.
Visit schedule	1) BCR-ABL quantification by RQ-PCR: Every 4 weeks till week 16 then week 24 and then after every 12 weeks 2) Bone Marrow Aspirate/Cytogenetics: After every 24 weeks till 96 weeks	1) BCR-ABL quantification by RQ-PCR: Every 3 cycles (1 cycle = 4 weeks) up to 39 cycles, followed by every subsequent sixth cycle (Up to approximately 48 months after first dose)] 2) Bone Marrow Aspirate/Cytogenetics: Every 3 cycles up to 39 cycles, followed by every subsequent sixth cycle (Up to approximately 48 months after first dose)

Abbreviations: AP, accelerated phase; BC, blast crisis; CCyR, complete cytogenetic response; CHR, complete hematologic response; CI, confidence interval; IS, International Scale; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response; OS, overall survival; RQ-PCR, Real-time quantitative polymerase chain reaction; Ph+, Philadelphia chromosome positive; PFS, progression-free survival; WBC, white blood cell.

Fonte: Extraído de referência 7

Análise estatística

Trata-se de um estudo prospetivo, não aleatorizado, que comparou de forma indireta (MAIC não ancorada) os resultados dos doentes incluídos no braço asciminib do estudo ASCSEMBL com os resultados de doentes incluídos no estudo PACE.

Os doentes incluídos no estudo PACE, não incluíam apenas doentes previamente tratados com dois TKIs. Contudo, como a proporção de doentes tratados previamente com apenas um TKI era relativamente pequeno (7%), a população da coorte A do estudo PACE, pode ser considerada razoavelmente representativa de uma população previamente tratada com 2 TKIs (3ª linha).

No estudo PACE, apenas estava disponível informação sobre o tempo mediano até à descontinuação do tratamento para as coortes A e B combinadas, incluindo doentes com mutação T315I. Assim, estas análises foram consideradas não informativas para a tomada de decisão.

O estudo ASCSEMBL incluiu doentes com resposta citogenética completa (CCyR), enquanto o estudo PACE excluiu estes doentes. De acordo com o TAIM, no estudo ASCSEMBL, 19 doentes apresentavam, basalmente, resposta citogenética completa, e em 35 doentes era desconhecido se tinham ou não resposta citogenética completa. Assim, o TAIM procedeu a três análises de cenário: cenário 1 - excluiu os 54 doentes (35+19) que, basalmente, apresentavam resposta citogenética completa ou em que esta resposta era desconhecida; cenário 2 - excluiu os 19 doentes que no basal apresentavam resposta citogenética completa; cenário 3 - excluiu 24 doentes (19-5) que, no basal, apresentavam resposta citogenética completa ou BCR-ABL \leq 1% (resposta citogenética completa equivalente, foi assumido que uma MMR \leq 1% era equivalente a CCyR).

Na população ITT do estudo ASCSEMBL (asciminib), 60,5% dos doentes apresentavam falta de eficácia para o último tratamento com TKI, e 37,6% tinham interrompido o TKI por intolerância. No entanto, o TAIM não utilizou a população ITT para a realização das análises. Assim, no estudo ASCSEMBL (asciminib), a proporção de doentes com resistência a dasatinib/nilotinib foi de 70% no cenário 1, 66% no cenário 2, 68% no cenário 3, e 80% no estudo PACE (ponatinib), incluindo os doentes com mutação T315I. Ou seja, a proporção de doentes com resistência a TKIs foi maior no estudo PACE (80% vs. 70%-66%-68% [vs. 60,5% na população ITT]), e a proporção de doentes que receberam previamente mais de 2 TKIs, também foi maior no estudo PACE (67% vs. 47%-43%-44%).

Em relação às respostas (CCyR e MMR), o TAIM testou, inicialmente, as comparações usando a população do estudo ACSEMBL com 103 doentes, excluindo os 54 doentes que, no basal, apresentavam resposta citogenética completa ou em que esta era desconhecida, e incluindo as variáveis disponíveis, tendo selecionado o modelo que convergia, que apresentava um tamanho efetivo da amostra razoável, e que incluía o maior número de variáveis.

Após emparelhamento (exclusão dos 54 doentes que, no basal, apresentavam resposta citogenética completa ou em que esta era desconhecida), foi inicialmente feito um ajustamento (através de uma *matching-adjusted indirect comparison* – MAIC) para as seguintes covariáveis: idade (mediana de 61 anos), ECOG (0 vs 1-2), sexo (masculino vs. não masculino), raça (caucasiano vs não caucasiano), uma mutação (sim vs. não), resposta citogenética parcial no basal (sim vs. não), e tratados previamente com 2 TKIs (sim vs. não). De acordo com o TAIM estas variáveis eram as que estavam disponíveis. Não existe qualquer referência a identificação de variáveis modificadoras de efeito. O método MAIC, após emparelhamento, usa ponderação pelo inverso do *score* de propensão (*inverse propensity score*) para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis.

Resultados

Características dos doentes incluídos

A Tabela 15 apresenta as características demográficas e clínicas das populações do estudo ASSEMBL (cenários 1, 2, e 3), e do estudo PACE.

Tabela 15: Características demográficas e clínicas das populações

Characteristics	Description per level	ASCEMBL (Asciminib)			PACE (Ponatinib)	
		103 (Scenario-1)	138 (Scenario-2)	133 (Scenario-3)	270	203
Patients (N)						
Prior TKI	=2	53%	57%	56%	34%	32%
	>2	47%	43%	44%	60%	67%
TKI resistant to	Nilo/Dasa	70%	66%	68%	80%	
TKI intolerant only	Nilo/Dasa	40%	44%	42%	14%	
PCyR @ baseline		24%	18%	25%	20%	19%
Mutation status	No mutation	86%	86%	86%	51%	67%
	1 mutation	14%	14%	14%	39%	27%
	>=2 mutations	0%	0%	0%	10%	6%
Performance status	ECOG = 0	77%	79%	79%	70%	69%
	ECOG>0	23%	21%	21%	30%	31%
Median Age (years)		52	52	52	60	61
Gender	Male	44%	49%	48%	53%	47%
	Female	56%	51%	52%	47%	53%
Race	White	72%	74%	75%	81%	86%
	Non-white	28%	26%	25%	19%	14%

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PCyR, Partial Cytogenetic Response; TKI, Tyrosine kinase inhibitor.

Fonte: Extraído de referência 7

Aplicando o procedimento descrito no penúltimo parágrafo da análise estatística, obtiveram-se os resultados descritos na Tabela 16.

Tabela 16: resultados nos vários cenários

Scenario	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
ESS	No convergence					84 (82%)	50 (48%)	53 (52%)	53 (52%)	62 (60%)	64 (62%)
# Patients with near 0 weight						0	1	0	0	0	0
Weight range						0.42 - 1.63	0.09 - 4.28	0.19 - 4.31	0.20 - 4.45	0.27 - 4.04	0.36 - 3.91
Race white	√	x	x	x	x	x	√	x	x	x	x
Male	√	√	x	x	x	x	√	√	x	x	x
Median age 61	√	√	√	x	x	x	√	√	√	x	x
ECOG = 0	√	√	√	√	x	x	√	√	√	√	x
No mutation	√	√	√	√	√	x	√	√	√	√	√
1 mutation	√	√	√	√	√	x	x	x	x	x	x
PCyR @ baseline	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Prior TKI eq2	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

Fonte: Extraído de referência 7

O TAIM selecionou para a análise caso-base, o cenário 9 por, alegadamente, ser o cenário que conjugava o maior tamanho efetivo da amostra (n= 53) e o maior número de variáveis (idade, ECOG, ausência de mutação, resposta citogenética parcial no basal, e 2 TKIs prévios), mas o cenário 8 tinha o mesmo tamanho efetivo da amostra e mais uma variável (sexo). De salientar, neste cenário, o tamanho efetivo da amostra reduziu-se para metade (de 103 para 53).

As características dos doentes após ponderação, são apresentadas na Tabela 17. Após ponderação, as variáveis ajustadas do estudo ASCSEMBL eram semelhantes às do estudo PACE.

Tabela 17: características basais da população após ajustamento

Characteristics	Ponatinib		Asciminib	
	PACE	ASCEMBL – before MAIC	ASCEMBL – Post MAIC	ESS=53
Trial/Study				
# patients/ESS	N=203 (cohort A)	N=103		ESS=53
Race – White*	85.7%	71.8%		73.9%
Sex – male*	46.8%	43.7%		42.3%
Median age (Years)	61	53		61
ECOG – 0	68.5%	76.7%		68.5%
No mutation	67.0%	86.4%		67.0%
PCyR at baseline	19.2%	24.3%		19.2%
Prior TKI = 2	31.5%	53.4%		31.5%

*Not included in matching adjustment

Fonte: extraído de referência 7

Eficácia

Resposta molecular major aos 6 e 12 meses

Após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta molecular *major* aos 6 meses, 29% dos doentes no grupo asciminib, e 19% no grupo ponatinib (razão de chances 1,78; IC95% 1,02 a 3,10). Assim, observa-se uma diferença com significado estatístico favorecendo asciminib. No cenário 8, a razão de chances era 1,69, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

Após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta molecular *major* aos 12 meses, 34% dos doentes no grupo asciminib, e 23% no grupo ponatinib (razão de chances 1,74; IC95% 1,03 a 2,93). Consequentemente, observa-se uma diferença com significado estatístico favorecendo asciminib. No cenário 8, a razão de chances era 1,66, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

Resposta citogenética completa aos 6 e 12 meses

Após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta citogenética completa aos 6 meses, 38% dos doentes no grupo asciminib, e 34% no grupo ponatinib (razão de chances 1,18; IC95% 0,72 a 1,93). Assim, não se observa uma diferença com significado estatístico. No cenário 8, a

razão de chances era 1,15, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

Após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta citogenética completa aos 12 meses, 42% dos doentes no grupo asciminib, e 43% no grupo ponatinib (razão de chances 0,94; IC95% 0,58 a 1,53). Deste modo, não se observa uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento. No cenário 8, a razão de chances era 0,92, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de asciminib foi depois analisado para cada medida de resultado.

Comparação entre asciminib e bosutinib

Na comparação entre asciminib e bosutinib, asciminib mostrou benefício adicional em termos de resposta molecular *major*, eventos adversos de grau 3 ou 4, e descontinuação de tratamento por eventos adversos, e não mostrou benefício adicional em termos de resposta hematológica, resposta citogenética *major*, tempo até à resposta, duração da resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

Resposta molecular major

Em relação à resposta molecular *major*, na comparação entre asciminib e bosutinib, na população ITT, na semana 24, observou-se uma resposta molecular *major*, em 40/157 doentes (25,5%; IC95% 18,9 a 33,0) no grupo asciminib, e em 10/76 doentes (13,2%; IC95% 6,5 a 22,9) no grupo bosutinib, com uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo asciminib (diferença entre grupos: 12,2; IC95% 2,2 a 22,3; $p = 0,029$). Na semana 96, observou-se uma resposta molecular *major*, em 59/157 doentes (37,6%; IC95% 30,0 a 45,7) no grupo asciminib, e em 12/76 doentes (15,8%; IC95% 8,4 a 26,0) no grupo bosutinib, também com uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo asciminib (diferença entre grupos: 21,7; IC95% 10,5 a 33,0; $p = 0,001$).

Consequentemente, foi demonstrado o benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a resposta molecular *major*.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

Em relação eventos adversos de grau 3 ou 4, na comparação entre asciminib e bosutinib, na semana 96, observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 88/156 doentes (56,4%) no grupo asciminib, e em 52/76 doentes (68,4%) no grupo bosutinib, sugerindo menor toxicidade de asciminib em relação eventos adversos de grau 3 ou 4. No entanto, o desenho aberto do estudo levanta preocupações, e dificulta a interpretação dos resultados.

Assim, existe sugestão de benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, na comparação entre asciminib e bosutinib, na semana 96, descontinuaram tratamento por eventos adversos 12/156 doentes (7,7%) no grupo asciminib, e em 20/76 doentes (26,3%) no grupo bosutinib, sugerindo menor toxicidade de asciminib em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos. No entanto, o desenho aberto do estudo levanta preocupações, e dificulta a interpretação dos resultados.

Deste modo, existe sugestão de benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Resposta hematológica

Não foram reportados dados comparativos relativos a resposta hematológica.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a resposta hematológica.

Resposta citogenética major

Em relação à resposta citogenética completa, na comparação entre asciminib e bosutinib, a resposta citogenética foi avaliada localmente pela percentagem de metáfases Ph+ na medula óssea. Era

necessário uma revisão de, no mínimo, 20 metafases, e foram utilizados os seguintes critérios: resposta completa - 0% de metafases Ph+. Na população ITT, na semana 96, a resposta citogenética completa foi de 39,8% no grupo asciminib, e de 16,1% no grupo bosutinib (diferença entre grupos 23,9%; IC95% 10,3% a 37,4%). Trata-se no entanto, de uma medida exploratória, não ajustada para multiplicidade, não tendo sido formalmente testada.

Assim, não foi demonstrado o benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a resposta citogenética *major*.

Tempo até à resposta

Em relação ao tempo até à resposta, na comparação entre asciminib e bosutinib, na população ITT, na semana 96, o tempo mediano até à resposta molecular *major* foi de 16,1 semanas no grupo asciminib, e de 24 semanas no grupo bosutinib. Trata-se no entanto, de uma medida exploratória, não ajustada para multiplicidade, não tendo sido formalmente testada.

Deste modo, não foi demonstrado o benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a tempo até à resposta molecular *major*.

Duração da resposta

Em relação à duração da resposta, na comparação entre asciminib e bosutinib, na população ITT, na semana 96, a duração mediana da primeira MMR não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento. Trata-se no entanto, de uma medida exploratória, não ajustada para multiplicidade, não tendo sido formalmente testada.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a duração da resposta.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, na população ITT, na avaliação da semana 96, tinham-se observado 14 eventos PFS (9 doentes no grupo asciminib, e 5 doentes no grupo bosutinib). O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar diferenças na sobrevivência livre de

progressão entre grupos de tratamento. O protocolo de estudo prevê avaliar a sobrevivência livre de progressão quando os doentes atingirem 5 anos de seguimento.

Assim, não foi demonstrado o benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, na população ITT, na avaliação da semana 96, tinham morrido 7 doentes (5 doentes no grupo asciminib, e 2 doentes no grupo bosutinib). O estudo não foi desenhado para ter poder estatístico para detetar diferenças na sobrevivência global entre grupos de tratamento. O protocolo de estudo prevê avaliar a sobrevivência global quando os doentes atingirem 5 anos de seguimento.

Deste modo, não foi demonstrado o benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a sobrevivência global.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelo MDASI-CML, PGIC, EuroQoL Visual Analogue Scale (EQ-VAS), e WPAI-CML.

Os resultados sugerem que, em geral, asciminib não agravou a qualidade de vida. Contudo, a natureza exploratória das análises (com a existência de múltiplas comparações sem ajustamento para multiplicidade, sem qualquer hipótese formal), tornam os resultados difíceis de interpretar, não sendo informativos para a tomada de decisão.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a qualidade de vida.

Eventos adversos

Em relação a eventos adversos, na comparação entre asciminib e bosutinib, na semana 96, observaram-se eventos adversos graves em 28/156 doentes (17,9%) no grupo asciminib, e em 20/76 doentes (26,3%) no grupo bosutinib.

Assim, não foi demonstrado o benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a eventos adversos.

Mortalidade por eventos adversos

Em relação à mortalidade por eventos adversos, na comparação entre asciminib e bosutinib, na semana 96, observaram-se mortes por eventos adversos em 2/156 doentes (1,3%) no grupo asciminib, e em 1/76 doentes (1,3%) no grupo bosutinib.

Deste modo, não foi demonstrado o benefício adicional de asciminib, em comparação com bosutinib, em relação a eventos adversos.

Comparação entre asciminib e ponatinib

Na comparação entre asciminib e ponatinib, para o asciminib existe sugestão de benefício adicional em termos de resposta molecular *major*, e não mostrou benefício adicional em termos de resposta hematológica, resposta citogenética *major*, tempo até à resposta, duração de resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

Resposta molecular major

Em relação à resposta molecular *major*, após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta molecular *major* aos 6 meses, 29% dos doentes no grupo asciminib, e 19% no grupo ponatinib (razão de chances 1,78; IC95% 1,02 a 3,10). Assim, observa-se uma diferença com significado estatístico favorecendo asciminib. No cenário 8, a razão de chances era 1,69, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

Após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta molecular *major* aos 12 meses, 34% dos doentes no grupo asciminib, e 23% no grupo ponatinib (razão de chances 1,74; IC95% 1,03 a 2,93). Consequentemente, observa-se uma diferença com significado estatístico favorecendo asciminib. No cenário 8, a razão de chances era 1,66, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

Consequentemente, existe sugestão de benefício adicional de asciminib, em comparação com ponatinib, em relação a resposta molecular *major*.

Resposta citogenética major

Em relação à resposta citogenética completa, após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta citogenética completa aos 6 meses, 38% dos doentes no grupo asciminib, e 34% no grupo ponatinib (razão de chances 1,18; IC95% 0,72 a 1,93). Assim, não se observa uma diferença com significado estatístico. No cenário 8, a razão de chances era 1,15, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

Após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta citogenética completa aos 12 meses, 42% dos doentes no grupo asciminib, e 43% no grupo ponatinib (razão de chances 0,94; IC95% 0,58 a 1,53). Deste modo, não se observa uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento. No cenário 8, a razão de chances era 0,92, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de asciminib, em comparação com ponatinib, em relação a resposta citogenética *major*.

Outras medidas de resultado

Não foram reportados dados credíveis de comparação entre asciminib e ponatinib, em relação a resposta hematológica, tempo até à resposta, duração de resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de asciminib, em comparação com ponatinib, em relação a estas medidas de resultado.

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Scemblix (Asciminib)

Para a comparação asciminib vs. bosutinib, a certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado (Tabela 18); a qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Para a comparação asciminib vs. ponatinib, a certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado, por se tratar de uma comparação indireta ajustada não ancorada; a qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 18: Avaliação da certeza de resultados - Comparação asciminib vs. bosutinib

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Resposta hematológica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		Sem dados
Resposta citogenética major	Sim	Sim	Não**	Não claro	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Resposta molecular major	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Tempo até resposta	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Duração de resposta	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Sobrevivência livre de progressão	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Sobrevivência global	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Eventos adversos de grau 3 ou 4	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Descontinuação da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Baixa	1

Nota: “sim” significa ausência de problema no domínio respetivo. *Mais doentes no grupo bosutinib, apresentavam três ou mais linhas prévias de tratamento com TKI (60,5% vs. 47,8%), e como motivo para descontinuar o TKI falta de eficácia (71,1% vs. 60,5%). Este facto pode ter influenciado os resultados, e favorecido o grupo asciminib; ** Estudo com desenho aberto.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de asciminib “*para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide crónica positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica (LMC-Ph+FC) previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina cinase*”.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de asciminib em duas subpopulações: 1 - doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com ≥ 2 TKIs sem mutação T315I (subpopulação 1), em que a intervenção era asciminib, e os comparadores eram bosutinib e ponatinib; 2 - doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com ≥ 2 TKIs com mutação T315I (subpopulação 2), em que a intervenção era asciminib, e o comparador era ponatinib.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos de doentes adultos com leucemia mieloide crónica – fase crónica, em que mais de 75% dos doentes tinham recebido previamente pelo menos dois inibidores da tirosina cinase (TKI), e que não apresentassem mutação T315I. A revisão sistemática identificou seis estudos, dos quais dois estudos (ASSEMBL, PACE) incluíam os comparadores de interesse. O estudo ASSEMBL comparava asciminib com bosutinib, e o estudo PACE era um estudo de fase 2, de braço único, com ponatinib. Assim, não foi possível utilizar uma meta-análise em rede para fazer a comparação de asciminib com ponatinib, tendo o TAIM utilizado o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência⁵ para comparar asciminib com ponatinib, e o estudo ASSEMBL para comparar asciminib com bosutinib.

Os métodos de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) e comparações de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, STC) foram desenvolvidos para lidar com situações em que: uma comparação indireta entre dois tratamentos

é necessária; há diferenças em uma ou mais características modificadoras de efeito entre a população dos estudos que irão formar a comparação indireta; o TAIM tem acesso aos dados individuais do seu estudo, mas não dos outros estudos. O método MAIC usa ponderação pelo inverso do *score* de propensão (*inverse propensity score*) para ponderar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis, e é um método aceitável na indicação em avaliação.

Assim, a evidência submetida foi considerada relevante para a presente avaliação, para suportar o benefício adicional de asciminib na subpopulação 1. Não foi submetida qualquer evidência para suportar o benefício adicional de asciminib na subpopulação 2, pelo que não foi possível comparar asciminib com ponatinib em doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com 2 ou mais TKIs com mutação T315I.

Em relação à **comparação entre asciminib e bosutinib**, o estudo CABL001A2301 (ASCEMBL)², foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 87 centros, de 25 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 233 doentes, adultos com leucemia mieloide crónica – fase crónica, que tinham recebido previamente pelo menos dois inibidores da tirosina cinase (TKI), e que não apresentavam mutação T315I, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem asciminib, por via oral, na dose de 40 mg duas vezes por dia (n=157), ou bosutinib (n=76), por via oral, na dose de 500 mg uma vez por dia, e avaliou a resposta molecular *major*.

O estudo incluiu doentes com 18 anos ou mais, com leucemia mieloide crónica – fase crónica, que tinham recebido previamente pelo menos dois inibidores da tirosina cinase, e apresentavam falência ao tratamento (definida de acordo com as recomendações de 2013 da European LeukemiaNet) ou intolerância a tratamento TKI mais recente, e não apresentavam mutação T315I. Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG entre 0 e 2, e função hepática e renal adequada. Foram excluídos, entre outros, os doentes com mutação T315I ou V299L; doentes com leucemia mieloide crónica em segunda fase crónica, após fase acelerada ou crise blástica; que tivessem recebido previamente transplantação de medula ou que estivessem planeadas para transplantação alogénica de medula; que apresentassem alterações da repolarização cardíaca; ou que apresentassem história de pancreatite aguda, doença hepática aguda ou crónica, ou infeções. Os critérios de inclusão

e exclusão são apropriados para suportar o benefício adicional de asciminib na subpopulação 1, mas, em relação à indicação aprovada, excluem a subpopulação 2.

As características demográficas basais estavam em geral equilibradas entre grupos de tratamento. A idade média era de 51,0 anos, 18,9% tinha 65 anos ou mais, tendo as idades variado entre 19 e 83 anos. Do total, 48,5% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era de raça asiática (14,2%) ou branca (74,7%), em geral sem diferenças entre grupos de tratamento. Contudo, existiam mais doentes do sexo masculino no grupo asciminib (52,2% vs. 40,8%).

Mais doentes no grupo bosutinib, apresentavam três ou mais linhas prévias de tratamento com TKI (60,5% vs. 47,8%), e como motivo para descontinuar o TKI falta de eficácia (71,1% vs. 60,5%). Este facto pode ter influenciado os resultados, e favorecido o grupo asciminib.

O estudo mostrou benefício adicional em termos de resposta molecular *major*, eventos adversos de grau 3 ou 4, e descontinuação de tratamento por eventos adversos, e não mostrou benefício adicional em termos de resposta hematológica, resposta citogenética *major*, tempo até à resposta, duração da resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

Em relação à resposta molecular *major*, na comparação entre asciminib e bosutinib, na população ITT, na semana 24, observou-se uma resposta molecular *major*, em 40/157 doentes (25,5%; IC95% 18,9 a 33,0) no grupo asciminib, e em 10/76 doentes (13,2%; IC95% 6,5 a 22,9) no grupo bosutinib, com uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo asciminib (diferença entre grupos: 12,2; IC95% 2,2 a 22,3; $p = 0,029$). Na semana 96, observou-se uma resposta molecular *major*, em 59/157 doentes (37,6%; IC95% 30,0 a 45,7) no grupo asciminib, e em 12/76 doentes (15,8%; IC95% 8,4 a 26,0) no grupo bosutinib, também com uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo asciminib (diferença entre grupos: 21,7; IC95% 10,5 a 33,0; $p = 0,001$). Os dados de resposta citogenética completa, embora não possam ser considerados confirmatórios, suportam as conclusões de benefício adicional de asciminib. Em relação à resposta citogenética completa, na comparação entre asciminib e bosutinib, a resposta citogenética foi avaliada localmente pela percentagem de metáfases Ph+ na medula óssea. Na população ITT, na semana 96, a resposta citogenética completa foi de 39,8% no grupo asciminib, e de 16,1% no grupo bosutinib (diferença entre grupos 23,9%; IC95% 10,3% a 37,4%).

Em relação eventos adversos de grau 3 ou 4, na comparação entre asciminib e bosutinib, na semana 96, observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 88/156 doentes (56,4%) no grupo asciminib, e em 52/76 doentes (68,4%) no grupo bosutinib, sugerindo menor toxicidade de asciminib em relação eventos adversos de grau 3 ou 4. No entanto, o desenho aberto do estudo levanta preocupações, e dificulta a interpretação dos resultados.

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, na comparação entre asciminib e bosutinib, na semana 96, descontinuaram tratamento por eventos adversos 12/156 doentes (7,7%) no grupo asciminib, e em 20/76 doentes (26,3%) no grupo bosutinib, sugerindo menor toxicidade de asciminib em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos. No entanto, também aqui, o desenho aberto do estudo levanta preocupações, e dificulta a interpretação dos resultados.

Em relação à **comparação entre bosutinib e ponatinib** na subpopulação 1, o TAIM submeteu um estudo prospectivo, não aleatorizado, que comparou de forma indireta (*matching-adjusted indirect comparison* [MAIC]) os resultados dos doentes incluídos no braço asciminib do estudo ASCSEMBL (asciminib) com os resultados de doentes incluídos no estudo PACE (ponatinib), e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, tempo até remissão citogenética completa, tempo até MMR, resposta citogenética completa, MMR, e descontinuação de tratamento.

Para a comparação entre asciminib e ponatinib, o TAIM utilizou o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência. Este tipo de análise (comparações indiretas ajustadas não ancoradas) utiliza métodos e pressupostos que representam um desvio em relação aos métodos, tipicamente, usados na avaliação farmacoterapêutica, pelo que devem ser consideradas de menor credibilidade do que a meta-análise (simples ou em rede) baseada em estudos aleatorizados sem evidência de modificadores de efeito. Uma comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja, pressupõe que todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. Este pressuposto é, praticamente, impossível de se verificar. A falha deste pressuposto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação. Quando medidas de efeito baseadas em comparações não ancoradas são usadas, é necessário demonstrar a dimensão de erro plausível devido à falta de inclusão de variáveis no ajustamento, no efeito relativo estimado.

Observaram-se algumas diferenças na definição das medidas de resultado, entre os dois estudos: no estudo ASCEMBL a progressão (para avaliar sobrevivência livre de progressão) foi definida como a progressão para fase acelerada ou crise blástica, ou morte; no estudo PACE a definição de progressão incluiu ainda perda de resposta hematológica completa (na ausência de resposta citogenética), perda de resposta citogenética *major*, ou aumento no número de leucócitos sem resposta hematológica completa. Contudo, como os dados de sobrevivência livre de progressão sofriam, à data de corte, de grande imaturidade, não sendo possível avaliar estes resultados, as diferenças na definição das medidas de resultado não são, nesta data, relevantes.

Observavam-se também algumas diferenças no desenho de estudo entre os dois estudos (ASCSEMBL e PACE): o estudo ASCSEMBL foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que comparou asciminib com bosutinib; o estudo PACE foi um estudo de fase 2, de braço único, que avaliou a eficácia e segurança de ponatinib. O estudo ASCSEMBL incluiu doentes que tinham recebido previamente dois TKIs, e apresentavam resistência ou intolerância ao último tratamento; o estudo PACE, incluiu doentes com resistência ou intolerância a dasatinib ou nilotinib. No estudo ASCSEMBL foram excluídos doentes com transplantação de medula prévia; no estudo PACE os doentes com transplantação de medula prévia podiam ser incluídos, desde que esta tivesse tido lugar há mais de 60 dias. O estudo ASCSEMBL incluiu doentes com resposta citogenética completa; o estudo PACE excluiu estes doentes. A definição de resistência ao tratamento prévio variou entre os dois estudos.

Assim, importa avaliar-se foi possível ajustar o modelo para todas estas diferenças.

Contudo, por falta de informação, ou pelo pequeno número de doentes incluídos nos dois estudos, não foi possível ajustar muitas das variáveis descritas. Por exemplo, o estudo PACE não descreve a proporção de doentes com transplante de medula prévio, e não havendo doentes previamente submetidos a transplante de medula no estudo ASCSEMBL, não foi possível ajustar para esta variável. Este facto pode ter favorecido o grupo asciminib.

No estudo PACE, apenas estava disponível informação sobre o tempo mediano até à descontinuação do tratamento para as coortes A e B combinadas, incluindo doentes com mutação T315I. Assim, na comparação entre asciminib e ponatinib, estas análises foram consideradas não informativas para a tomada de decisão, e não foram consideradas.

O estudo ASCSEMBL incluiu doentes com resposta citogenética completa (CCyR), enquanto o estudo PACE excluiu estes doentes. De acordo com o TAIM, no estudo ASCSEMBL, 19 doentes apresentavam, basalmente, resposta citogenética completa e 35 doentes era desconhecido se tinham ou não resposta citogenética completa. Assim, o TAIM procedeu a três análises de cenário: cenário 1 - excluiu os 54 doentes (35+19) que, basalmente, apresentavam resposta citogenética completa ou em que esta resposta era desconhecida; cenário 2 - excluiu os 19 doentes que no basal apresentavam resposta citogenética completa; cenário 3 - excluiu 24 doentes (19+5) que, no basal, apresentavam resposta citogenética completa ou BCR-ABL \leq 1% (resposta citogenética completa equivalente, foi assumido que uma MMR \leq 1% era equivalente a CCyR). Este procedimento parece adequado, mas teria sido preferido que também fossem reportados os resultados na população ITT, como análise de sensibilidade.

Na população ITT do estudo ASCSEMBL (asciminib), 60,5% dos doentes apresentavam falta de eficácia para o último tratamento com TKI e 37,6% tinham interrompido o TKI por intolerância. No entanto, o TAIM não utilizou a população ITT para a realização das análises. Assim, no estudo ASCSEMBL (asciminib), a proporção de doentes com resistência a dasatinib/nilotinib foi de 70% no cenário 1, 66% no cenário 2, 68% no cenário 3 e 80% no estudo PACE (ponatinib), incluindo os doentes com mutação T315I. Ou seja, a proporção de doentes com resistência a TKIs foi maior no estudo PACE (80% vs. 70%-66%-68% [vs. 60,5% na população ITT]), e a proporção de doentes que receberam previamente mais de 2 TKIs, também foi maior no estudo PACE (67% vs. 47%-43%-44%). Em relação a estas diferenças, o modelo apenas foi ajustado para “TKI prévio eq2”, cuja definição não é descrita no relatório da MAIC, embora possa ser interpretado com 2 TKIs prévios (sim vs. não). Contudo, esta variável não parece suficiente para ajustar para estas diferenças observadas. Este facto pode ter favorecido o grupo asciminib.

Em relação às respostas (CCyR e MMR), o TAIM testou, inicialmente, as comparações usando a população do estudo ACSEMBL com 103 doentes, excluindo os 54 doentes que, no basal, apresentavam resposta citogenética completa ou em que esta era desconhecida, e incluindo as variáveis disponíveis, tendo selecionado o modelo que, cumulativamente, convergia, apresentava um tamanho efetivo da amostra razoável e que incluía o maior número de co-variáveis. Após emparelhamento (exclusão dos 54 doentes que, no basal, apresentavam resposta citogenética completa ou em que esta era desconhecida), foi, inicialmente, feito um ajustamento (através de uma *matching-adjusted indirect comparison* – MAIC) para as seguintes co-variáveis: idade (mediana de 61 anos), ECOG (0 vs 1-2), sexo (masculino vs. não masculino), raça (caucasiano vs não caucasiano), uma mutação (sim vs. não),

resposta citogenética parcial no basal (sim vs. não), e tratados previamente com 2 TKIs (sim vs. não). De acordo com o TAIM estas variáveis eram as que estavam disponíveis. Não existe qualquer referência a identificação de variáveis modificadoras de efeito. O TAIM testou um total de 11 cenários, retirando e colocando variáveis no modelo, tendo selecionado o modelo que, cumulativamente, convergia, que apresentava um tamanho efetivo da amostra razoável, e que incluía o maior número de co-variáveis. Este procedimento, em que as co-variáveis são selecionadas em função do resultado em termos de tamanho efetivo da amostra, e não incluindo, por isso todos os fatores de prognóstico e modificadores de efeito, está associado a um risco de viés muito elevado.

O TAIM selecionou para a análise caso-base, o cenário 9 por, alegadamente, ser o cenário que conjugava o maior tamanho efetivo da amostra ($n=53$) e o maior número de co-variáveis (idade, ECOG, ausência de mutação, resposta citogenética parcial no basal, e 2 TKIs prévios), mas o cenário 8 tinha o mesmo tamanho efetivo da amostra e mais uma variável (sexo). De salientar, nestes cenários (8 e 9), o tamanho efetivo da amostra reduziu-se para metade (de 103 para 53).

O estudo (MAIC) sugere benefício adicional em termos de resposta molecular *major*, e não mostrou benefício adicional em termos de resposta hematológica, resposta citogenética *major*, tempo até à resposta, duração de resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

Em relação à resposta molecular *major*, após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta molecular *major* aos 6 meses, 29% dos doentes no grupo asciminib, e 19% no grupo ponatinib (razão de chances 1,78; IC95% 1,02 a 3,10). Assim, observa-se uma diferença com significado estatístico favorecendo asciminib. No cenário 8, a razão de chances era 1,69, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença. Após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta molecular *major* aos 12 meses, 34% dos doentes no grupo asciminib, e 23% no grupo ponatinib (razão de chances 1,74; IC95% 1,03 a 2,93). Consequentemente, observa-se uma diferença com significado estatístico favorecendo asciminib. No cenário 8, a razão de chances era 1,66, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

Contudo, este resultado não é confirmado pela resposta citogenética. Em relação à resposta citogenética completa, após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta citogenética completa aos 6 meses, 38% dos doentes no grupo asciminib, e 34% no grupo ponatinib (razão de chances 1,18; IC95% 0,72 a 1,93). Assim, não se observa uma diferença com significado estatístico. No cenário 8, a razão de chances era 1,15, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença. Após ajustamento, na análise caso-base (cenário 9), apresentavam uma resposta citogenética completa aos 12 meses, 42% dos doentes no grupo asciminib, e 43% no grupo ponatinib (razão de chances 0,94; IC95% 0,58 a 1,53). Deste modo, não se observa uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento. No cenário 8, a razão de chances era 0,92, mas não é reportado o intervalo de confiança 95%, pelo que não é possível avaliar o significado estatístico da diferença.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de asciminib *“para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide crónica positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica (LMC-Ph+FC) previamente tratados com dois ou mais inibidores da tirosina cinase”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável, de asciminib em relação a bosutinib, na população de doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com ≥ 2 TKIs sem mutação T315I (subpopulação 1). Recomenda-se que asciminib seja financiado nesta subpopulação.

Concluiu-se ainda que não foi demonstrado benefício adicional de asciminib em relação a ponatinib, na população de doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com ≥ 2 TKIs sem mutação T315I (subpopulação 1); contudo, foi considerado benéfico o efeito deste tratamento, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

Comparação asciminib vs. bosutinib (subpopulação 1)

Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 87 centros, de 25 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 233 doentes, com adultos com leucemia mieloide crónica – fase crónica, que tinham recebido previamente pelo menos dois inibidores da tirosina cinase (TKI), e que não apresentavam mutação T315I, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem asciminib, por via oral, na dose de 40 mg duas vezes por dia (n=157), ou bosutinib (n=76), por via oral, na dose de 500 mg uma vez por dia, e avaliou a resposta molecular *major*, mostrou benefício adicional em termos de resposta molecular *major*, eventos adversos de grau 3 ou 4 e descontinuação de tratamento por eventos adversos e não mostrou benefício adicional em termos de resposta hematológica, resposta citogenética *major*, tempo até à resposta, duração da resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos, ou mortalidade por eventos adversos.

Em relação à resposta molecular *major*, na comparação entre asciminib e bosutinib, na semana 96, observou-se uma resposta molecular *major*, em 59/157 doentes (37,6%; IC95% 30,0 a 45,7) no grupo asciminib, e em 12/76 doentes (15,8%; IC95% 8,4 a 26,0) no grupo bosutinib, uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo asciminib (diferença entre grupos: 21,7; IC95% 10,5 a 33,0; p = 0,001). Os dados de resposta citogenética completa, embora não possam ser considerados confirmatórios, suportam as conclusões de benefício adicional de asciminib. Em relação à resposta citogenética completa, na comparação entre asciminib e bosutinib, a resposta citogenética foi avaliada localmente pela percentagem de metáfases Ph+ na medula óssea. Na população ITT, na semana 96, a resposta citogenética completa foi de 39,8% no grupo asciminib, e de 16,1% no grupo bosutinib (diferença entre grupos 23,9%; IC95% 10,3% a 37,4%).

Em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4, na comparação entre asciminib e bosutinib, na semana 96, observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 88/156 doentes (56,4%) no grupo asciminib, e em 52/76 doentes (68,4%) no grupo bosutinib, sugerindo menor toxicidade de asciminib em relação eventos adversos de grau 3 ou 4. No entanto, o desenho aberto do estudo levanta preocupações, e dificulta a interpretação dos resultados.

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, na comparação entre asciminib e bosutinib, na semana 96, descontinuaram tratamento por eventos adversos 12/156 doentes (7,7%) no

grupo asciminib, e em 20/76 doentes (26,3%) no grupo bosutinib, sugerindo menor toxicidade de asciminib em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos. No entanto, também aqui, o desenho aberto do estudo levanta preocupações, e dificulta a interpretação dos resultados.

Comparação asciminib vs. ponatinib (subpopulação 1)

Um estudo prospetivo, não aleatorizado, que comparou de forma indireta (*matching-adjusted indirect comparison* [MAIC]) os resultados dos doentes incluídos no braço asciminib do estudo ASCEMBL (asciminib) com os resultados de doentes incluídos no estudo PACE (ponatinib) e avaliou a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, tempo até remissão citogenética completa, tempo até MMR, resposta citogenética completa, MMR e descontinuação de tratamento, sugeriu a existência de benefício adicional em termos de resposta molecular *major*. Não mostrou benefício adicional em termos de resposta hematológica, resposta citogenética *major*, tempo até à resposta, duração de resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos ou mortalidade por eventos adversos.

Em relação à resposta molecular *major*, após ajustamento, na análise caso-base, apresentavam uma resposta molecular *major* aos 6 meses, 29% dos doentes no grupo asciminib, e 19% no grupo ponatinib (razão de chances 1,78; IC95% 1,02 a 3,10). Assim, observa-se uma diferença com significado estatístico favorecendo asciminib. Contudo, este resultado não é confirmado pela resposta citogenética. Em relação à resposta citogenética completa, após ajustamento, na análise caso-base, apresentavam uma resposta citogenética completa aos 12 meses, 42% dos doentes no grupo asciminib, e 43% no grupo ponatinib (razão de chances 0,94; IC95% 0,58 a 1,53), que não teve significado estatístico entre grupos de tratamento.

Adicionalmente, a MAIC apresentava graves limitações que colocam em causa a credibilidade dos resultados.

Não foi submetida qualquer evidência para suportar o benefício adicional de asciminib na subpopulação 2, pelo que não foi possível avaliar de forma credível, como é que asciminib se compara com ponatinib, em doentes adultos com leucemia mieloide crónica Ph+, fase crónica, tratados com 2 ou mais TKIs com mutação T315I. Recomenda-se que asciminib não seja financiado nesta subpopulação.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Scemblix (Asciminib) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico. Asciminib. INFARMED I.P. Versão 1.0. 14/09/2023
2. PRECISION HEOR. Systematic Literature Review of the Interventions Available for Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors Technical report. Version 5.0. December 14, 2022

3. Clinical Study Report. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. 20 September 2019
4. Clinical Study Report. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Supplementary Clinical Study Report to support the 30-day efficacy and safety update. Data cut-off date 06-Jan-2021. Version 2.0. 05-Mar-2021
5. Clinical Study Report. A Phase III, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 (asciminib) versus bosutinib in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. Key secondary endpoint analysis at Week 96. 10-Feb-2022
6. Cortes J et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018; 132(4): 393–404
7. Maheshwari V. Compare Time to Treatment Discontinuation (TTD) and responses for Asciminib vs ponatinib, nilotinib, dasatinib and omacetaxine through MAIC for CML-CP patients who were treated with 2 or more TKIs. Version 3.2