

Nota Técnica 93534

Data de conclusão: 02/09/2022 15:45:37

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Lavras do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bagé

Tecnologia 93534

CID: C92.1 - Leucemia mielóide crônica

Diagnóstico: Leucemia mielóide crônica

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE PONATINIBE

Via de administração: VO

Posologia: ponatinibe 15 mg, na dose de 45 mg por dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE PONATINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: os medicamentos imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, interferon alfa estão disponíveis no SUS. Além disso, o transplante alogênico de medula óssea e terapia paliativa também são alternativas terapêuticas.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PONATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE PONATINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE PONATINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ponatinibe é um inibidor de tirosina quinase de terceira geração 500 vezes mais potente que o imatinibe, conforme estudos de inibição fosforilação por ensaio enzimático em linhagens celulares portadoras do gene BCR-ABL1 (1). Este medicamento é indicado para tratamento de LMC em fase crônica, fase acelerada ou crise blástica em pacientes que sejam intolerantes ou resistentes aos TKI de segunda geração (i.e., nilotinibe e dasatinibe) ou que apresentem a mutação T315I, na dose inicial de 45 mg/dia, entre pacientes que apresentem resposta ótima é recomendada a redução da dose para 15 mg/dia (7).

Sua eficácia foi avaliada entre pacientes com LMC ou LLA Ph1+ resistentes a terapia com nilotinibe ou dasatinibe, toxicidade inaceitável aos TKI de segunda geração ou que apresentam a mutação T315I, em ensaio clínico de fase 2, o estudo PACE (8). Entre outros critérios de inclusão estavam ECOG 0 a 2, função renal e hepática adequadas, intervalo QTc normal e ausência de história pessoal de pancreatite (8). Neste estudo aberto, 350 pacientes com LMC receberam ponatinibe na dose de 45 mg uma vez ao dia e foram avaliados para o desfecho primário de resposta citogenética maior em 12 meses (MCyR) e resposta hematológica maior (MaHR) em 6 meses de tratamento (8). A MCyR é definida pela presença de < 35% de cromossomo Philadelphia em 20 metáfases analisadas por cariótipo convencional, já a MaHR é definida por hemograma completo convencional com leucograma normal, < 20% de basófilos e > 100.000 plaquetas (8). Após seguimento mediano de 15 meses, 56% dos pacientes atingiram resposta citogenética maior, enquanto 46% atingiram resposta citogenética completa. Entre os pacientes portadores da mutação T315I, 70% apresentaram resposta citogenética maior e 56% apresentaram resposta citogenética completa (8). Em seguimento publicado 5 anos após a publicação original (9), a sobrevida geral reportada foi 73% (IC95% 66 a 79%) em 5 anos e, entre respondedores, a probabilidade de seguir em MCyR foi de 82% (IC95% 74 a 88%) em 5 anos. Interessantemente, reduções de dose do ponatinibe ocorreram em 55% dos pacientes incluídos no estudo, com mediana para redução de dose ocorrendo em 2,3 meses. Entre pacientes que reduziram a dose do ponatinibe, 90% mantiveram a resposta atingida após 40 meses de seguimento (9).

Efeitos adversos comuns deste medicamento são mielossupressão, rash cutâneo, pele seca, dor abdominal geralmente nos primeiros 2 meses de uso (1). Pacientes que apresentem sinais de insuficiência cardíaca, hepatopatia, trombozes venosas e oclusões arteriais devem ser monitoradas uma vez que efeitos adversos dessa natureza podem ocorrer entre pacientes tratados com ponatinibe e, inclusive, levar o doente à óbito (1,7). Durante a observação do estudo PACE, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricos ocorreram em 7%, 3% e 5% dos casos (2,8,9). A ocorrência destes eventos parece ter relação com a dose do medicamento, sua frequência foi 1,75 vezes maior entre pacientes que estavam utilizando doses de 45 mg/dia.

O medicamento ponatinibe, registrado sob o nome Iclusig®, é produzido em formulação de 45 mg e 15 mg pela companhia farmacêutica Pint Pharma. A tabela acima foi elaborada a partir do PMVG acrescido ICMS de 17% fornecido pela tabela CMED consultada em agosto de 2022, em que se estimou o custo de 6 meses de tratamento com a dose de 45 mg/dia.

Em análise econômica da perspectiva de 3 países (Alemanha, Suécia e Canadá), avaliou-se, entre pacientes com indicação de receber 3ª linha de tratamento para LMC em fase crônica, o

uso de ponatinibe comparando-o com transplante alogênico de medula óssea e TKIs de segunda geração (10). A razão de custo efetividade incremental (RCEI) para ponatinibe, quando comparado com TKIs de 2ª geração, foi de U\$ 21.543 a 37.755 por QALY ganho na Alemanha, U\$ 24.018 a 38.227 por QALY ganho na Suécia e U\$ 43.001 a 58.515 por QALY ganho no Canadá. Quando comparado com transplante alogênico de medula óssea, o ponatinibe foi dominante na Alemanha, enquanto que as RCEI no Canadá e Suécia foram U\$ 31.534 e U\$ 715 por QALY ganho, respectivamente. Na análise de sensibilidade do estudo, considerando-se um limiar de disponibilidade a pagar da sociedade de U\$ 50.000, a probabilidade do ponatinibe ser custo efetivo na Alemanha, Suécia e Canadá quando comparado a bosutinibe foi de 54,7%, 52,6% e 25,2% respectivamente, e quando comparado com transplante alogênico de medula óssea esta probabilidade foi de 93,6%, 93,3% e 65,7%, respectivamente (10).

Estudo de escopo econômico submetido ao National Institute for Health Care Excellence (NICE) britânico (11), realizado pela companhia produtora do medicamento (mas revisado por comitê independente), utilizou como fonte para modelo o estudo pivotal de fase 2 PACE, previamente citado. Foi considerado o preço da medicação mediante acordo comercial ('patient access scheme' ou PAS). Na LMC-FC, o ponatinibe apresentou RCEI de £18.246-27.667 por QALY ganho quando comparado com medidas de suporte; £19.680-37.381 por QALY ganho quando comparado com bosutinibe e £18.279 a dominado quando comparado com alo-transplante. Apesar das comparações indiretas e incertezas referentes ao modelo econômico utilizado, a recomendação do Comitê Avaliador do NICE foi de incorporar o ponatinibe como opção terapêutica entre adultos com LMC que falharam (por resistência ou intolerância) aos inibidores de tirosino quinase de segunda geração em quem o uso de imatinibe não é apropriado ou entre pacientes que apresentem a mutação T315I, considerando acordo comercial entre o sistema de saúde britânico e a companhia (PAS) (11).

O Scottish Medicines Consortium (SMC) (12) também incluiu o ponatinibe como alternativa para pacientes adultos com LMC, independentemente do estágio da doença, que apresentem intolerância ou resistência a TKIs de segunda geração quando o uso de imatinib é inadequado e para pacientes com mutação T315I (12).

Em análise datada de 2015, o CADTH também recomenda o uso de ponatinibe sob indicações semelhantes às do NICE e do SMC (13). Como ressalva o Comitê Canadense reconheceu que existe incerteza substancial em relação ao uso do medicamento, tendo em vista a disponibilidade à época apenas de dados não comparativos com outros TKIs além do custo substancialmente mais alto do que o dos outros TKIs.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: resposta hematológica maior (MaHR) e resposta citogenética maior (MCyR), controle da doença a longo prazo.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PONATINIBE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O medicamento em questão é, no momento, o único inibidor de tirosino quinase com capacidade de produzir respostas terapêuticas sustentadas para o caso em tela. Apesar de ser terapia onerosa, ela teve sua incorporação recomendada por países com sistema de saúde semelhantes ao brasileiro. A dose de 45 mg/dia solicitada pela parte autora apresenta

alto custo diário (aproximadamente R\$ 790,56/dia), no entanto, a dose de 15 mg, que é, inclusive, recomendada pelo fabricante para respondedores (7), tem custo diário (R\$ 350,34/dia) semelhante a terapias já fornecidas ao paciente como o dasatinib (R\$ 403,62/dia) e nilotinib (R\$ 385,14/dia). De maneira que entre pacientes com boa resposta oncológica, trata-se de alternativa adequada com custos semelhantes aos do tratamento utilizado no SUS.

Recomendamos, portanto, revisão do caso em tela conforme descrito a seguir para que a terapia não se prolongue de maneira inapropriada. Primeira revisão, em 3 meses do início do tratamento, com hemograma completo, uma vez que pacientes que não apresentem critérios para resposta hematológica maior em 3 meses devem ter o tratamento descontinuado por falta de eficácia. Do contrário o tratamento deve ser mantido e reavaliado em 6 meses de tratamento, para ajuste de dose (redução para 15 mg/dia) caso apresenta resposta objetiva ao cariótipo ou PCR quantitativo para BCR-ABL1 compatível com resposta citogenética maior ou resposta mais profunda. Caso não apresente resposta terapêutica adequada em 6 meses, com critérios de resposta citogenética maior, a terapia deve ser suspensa por falta de eficácia.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Chronic Myeloid Leukemia | Rüdiger Hehlmann | Springer [Internet]. [citado 20 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783030719128>

2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. junho de 2020;95(6):691–709.

3. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT [Internet]. Ministério da Saúde. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>

4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. abril de 2020;34(4):966–84.

5. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O'Brien S, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. Blood. 1o de dezembro de 2007;110(12):4005–11.

6. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res. 1o de junho de 2005;65(11):4500–5.

7. Ponatinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 23 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ponatinib-drug-information?search=iclusig&source=panel_search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

8. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 7 de novembro de 2013;369(19):1783–96.

9. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 26 de julho de 2018;132(4):393–404.

10. Hirt C, Iannazzo S, Chirolu S, McGarry LJ, le Coutre P, Stenke L, et al. Cost Effectiveness of the Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Ponatinib, vs. Second-Generation TKIs or Stem Cell Transplant, as Third-Line Treatment for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia.

[Appl Health Econ Health Policy. agosto de 2019;17\(4\):555–67.](#)

11. Pandor A, Stevenson M, Stevens J, James MMS, Hamilton J, Byrne J, et al. Ponatinib for Treating Chronic Myeloid Leukaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. agosto de 2018;36(8):903–15.

12. ponatinib (Iclusig) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 24 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ponatinib-iclusig-fullsubmission-103215/>

13. pcodr ponatinib iclusig cml all in rec.pdf [Internet]. [citado 24 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml_all_in_rec.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é paciente de 68 anos com diagnóstico de LMC fase crônica de acordo com laudo médico. Apresentou intolerância “grau IV” em primeira linha de tratamento com imatinibe. Em 2019, iniciou tratamento com dasatinibe 100 mg/dia que foi iniciado após judicialização. Como mesmo assim apresentou toxicidade hematológica maior pleiteou fornecimento deste medicamento por via judicial com doses menores, 40 mg/dia. Apesar da redução de dose do dasatinibe, conforme laudo médico datado de 25 de julho de 2022, a parte apresenta toxicidade hematológica grave, ‘grau IV’. Conforme laudo médico, há indícios de ‘atividade’ da doença o que caracteriza também refratariedade ao tratamento em uso atual. Por este motivo, no presente momento pleiteia o medicamento ponatinibe na dose de 45 mg/dia.

A LMC é neoplasia de células tronco hematopoiéticas resultante da translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22, a t(9;22)(q34;q11) também conhecido como cromossomo Philadelphia, que resulta na formação do gene de fusão BCR-ABL1 que apresenta atividade de tirosino quinase de maneira continuada (1). Entre os achados clínicos sugestivos desta patologia estão leucocitose acompanhada de eosinofilia e basofilia, presença de “desvio à esquerda” na leucometria, que pode incluir blastos e as formas “intermediárias” da série granulocítica neutrofílica (pró-mielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonados e segmentados), esplenomegalia, anemia em graus variados, plaquetose e plaquetopenia. A maioria (90%) dos pacientes recebem diagnóstico na chamada fase crônica (LMC-FC), e 40% destes pacientes descobrem a doença ao realizar um hemograma fortuitamente. A incidência anual estimada desta patologia é de 1-2 casos por 100.000 adultos segundo estimativas internacionais (2), afetando homens com maior frequência que mulheres, e a mediana de idade ao diagnóstico é de 57-59 anos (3,4). No Brasil, no ano de 2019, foram registrados 127.134 procedimentos de quimioterapia para LMC em adultos, de maneira que se estimou uma prevalência de cerca de 15.892 casos no país naquele ano (3).

A história natural da progressão da doença é sabida. A duração da fase crônica pode ser longa e de curso indolente (3), a fase acelerada da LMC (LMC-FA) e a crise blástica (LMC-CB) são formas mais agressivas e apresentam risco para desfechos negativos, inclusive óbito. A duração mediana da LMC-FA é de 1-1,5 anos até progressão ou óbito e da LMC-CB é de 6 meses até progressão ou óbito. O advento dos inibidores de tirosino quinase (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe) revolucionou o tratamento da LMC, pacientes que, até o final do século passado, apresentavam uma expectativa de vida de 20% em 10 anos, passaram a apresentar uma expectativa de vida de 80-90% em 10 anos (2).

Entre os pacientes tratados em primeira linha com imatinibe, 10-15% terão tratamento suspenso por intolerância e 20-25%, por não atingirem critérios de resposta ótimos, conforme consenso do European Leukemia Net (ELN) [\(1,4\)](#). A monitorização de resposta ao tratamento, se dá por hemogramas seriados, análise de cariótipo e quantificação de transcritos BCR-ABL1 por método de reação em cadeia de polimerase quantitativa (PCR) avaliados conforme a escala internacional (IS). Defini-se como falha de tratamento, para pacientes em fase crônica, > 10% de transcritos BCR-ABL1 após 6 meses de tratamento, > 1% de transcritos BCR-ABL1 após 12 meses de tratamento e a qualquer momento após isso se > 1% de transcritos BCR-ABL1, surgimento de mutações que conferem resistência ao inibidor de tirosino quinase em uso ou surgimento de alterações citogenéticas adicionais de alto risco para progressão (a saber cromossomo Philadelphia adicional, +8, i(17p), abn(3q26), +19, -7/7q-, 11q23).

Em caso de falha terapêutica, definida pelos critérios acima, é conduta recomendada que a escolha do TKI subsequente seja baseada no perfil de efeitos adversos e no perfil de mutações do domínio quinase (KD) do gene BCR-ABL1 [\(1,2,4,5\)](#). A maioria das mutações do BCR-ABL1 KD são tratáveis com ITKs de segunda geração, com exceção da mutação do T315I, sensível apenas ao ponatinibe [\(2,4\)](#). Essa informação é corroborada por estudo in vitro que avaliou a sensibilidade à imatinibe, nilotinibe e dasatinibe em diferentes linhagens celulares portadoras do transcrito BCR-ABL1 com diferentes mutações no sítio de tirosino quinase. Neste estudo concentrações elevadíssimas de nilotinibe (> 5,000 nmol/L) e dasatinibe (> 1,000 nmol/L) não foram capazes de reduzir autofosforilação em pelo menos 50% em ensaio enzimático das linhagens celulares portadoras da mutação T315I [\(6\)](#). A identificação desta mutação é evento raro; em estudo que seguiu 112 pacientes com histórico de LMC com critério para resistência para pelo menos 1 TKI, 59% apresentavam mutações do sítio BCR-ABL1 KD, sendo destes 15% eram mutação do gene T315I. Neste estudo, entre 10 pacientes portadores da mutação T315I tratados com TKI de segunda geração, nenhum atingiu qualquer resposta citogenética [\(5\)](#).