



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

PONATINIBE

no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em
que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração

2023 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo em Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patricia Mandetta Gandara

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

PONATINIBE

no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração

O que é a leucemia mieloide crônica?

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) ocorre quando a medula óssea passa a produzir e acumular células de forma acelerada e anormal. A doença é caracterizada quando, entre essas células produzidas em excesso, há algumas que possuem a fusão do gene ABL1 (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*) com o BCR (*breakpoint cluster region protein*).

Este gene de fusão, chamado BCR-ABL, contribui para a produção de uma proteína da classe tirosina quinase, que tem papel central no desenvolvimento da LMC, já que as células sanguíneas passam a não ser capazes de desenvolver suas funções normais. Os sintomas surgem de forma lenta e gradativa e o paciente apresenta perda de peso, cansaço, distúrbios alimentares e aumento do baço.

A LMC apresenta três fases: Fase Crônica (FC), que corresponde a uma fase inicial, relativamente longa, com menos sintomas e mais possível de ser controlada; Fase Acelerada (FA), uma progressão da FC, com piora intensa dos sintomas; e a Crise Blástica (CB), que se caracteriza por envolver muitos sintomas e ser muito grave, com alta taxas de mortalidade.

Em 2019, foram registrados 127.134 procedimentos de quimioterapia para o tratamento de LMC do adulto no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), apontando para uma prevalência de cerca de 15.892 casos desta doença no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de casos novos de leucemia esperados no país foi de cerca de 5.920 casos em homens e de 4.890 em mulheres para cada ano entre 2020 e 2022. Considerando a proporção de 15% desses casos serem LMC, estimou-se cerca de 888 e 734 casos por ano em homens e mulheres, respectivamente.



Como os pacientes com leucemia mieloide crônica são tratados no SUS?

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto, publicado em 2021, o tratamento medicamentoso deve considerar a fase e a evolução da doença, os critérios de segurança, eficácia e efetividade dos medicamentos, a finalidade do tratamento e o(s) medicamento(s) previamente utilizado(s).

Durante a FC, o tratamento indicado é a utilização do mesilato de imatinibe, um inibidor da tirosina quinase. Caso ele apresente alguma falha e a depender do tipo de mutação da LMC, pode ser substituído pelo dasatinibe ou pelo nilotinibe, medicamentos da mesma classe do imatinibe. Se eles também apresentarem falha, deve-se considerar nova substituição e até mesmo o transplante de células-tronco, utilizando células de um doador compatível. Já quando os pacientes estão nas fases FA ou CB, o tratamento indicado é semelhante ao da FC, embora se saiba que é mais difícil apresentarem uma resposta de longo prazo a qualquer dos medicamentos.

Além das fases, também deve ser observada a existência de outras mutações que fazem com que o organismo do paciente resista aos medicamentos que inibem a tirosina quinase, como a presença da mutação T315I. Nesses casos, os pacientes podem ser tratados com alfa-interferona associada à citarabina. O ponatinibe também pode ser considerado para o tratamento de pacientes com esse tipo de mutação.

Medicamento analisado: cloridrato de ponatinibe

A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) solicitou à Conitec a avaliação sobre o ponatinibe como tratamento alternativo em pacientes que são resistentes e/ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe, para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

O ponatinibe faz parte de um grupo de medicamentos chamados inibidores da tirosina quinase, dessa forma, ele bloqueia o sinal de produção de glóbulos brancos anormais. Atualmente, o medicamento apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e é indicado para o tratamento de LMC quando o paciente já fez uso de outros medicamentos do mesmo grupo e não apresentaram melhora ou quando o paciente apresenta uma mutação característica que faz com que o organismo resista aos inibidores da tirosina quinase.

As evidências sugerem que o ponatinibe tem o potencial de diminuir a quantidade de células

com o gene BCR-ABL e ajustar a quantidade de células no sangue. Pacientes que utilizaram ponatinibe em FC apresentaram uma sobrevida sem a progressão da doença de 80% em 12 meses e de 53% em 60 meses. Já para pacientes em FA essa sobrevida foi de 55% em 12 meses e 22% em 36 meses. Para os pacientes em CB, a sobrevida sem a progressão de doença foi de 3,7 meses. Com relação à sobrevida global, a estimativa em 60 meses foi de 73% em pacientes em FC, de 49% em pacientes em FA e de 9% em pacientes em CB. Quando comparado à realização do transplante de células-tronco, o uso do ponatinibe apresentou uma maior sobrevida global para os pacientes em FC e não houve diferença para os pacientes em FA.

Dentre os eventos adversos mais frequentemente reportados no uso do ponatinibe, estão: pele seca, manchas na pele, prisão de ventre, dor abdominal, aumento da pressão sanguínea, diminuição de neutrófilos e plaquetas no sangue e anemia. A qualidade da evidência apresentado nos estudos avaliados foi considerada muito baixa, tanto para os resultados eficácia e efetividade do medicamento, quanto para os de segurança entre os estudos sem comparador. Para os estudos que continuam a comparação com o transplante de célula-tronco, a qualidade da evidência foi considerada baixa.

Para a avaliação econômica, foi comparado o uso do ponatinibe com o do dasatinibe e do nilotinibe como opção de tratamento para a LMC. Assim, a incorporação do ponatinibe geraria um incremento de R\$ 35.560,62 a cada ano de vida de qualidade ganho entre os pacientes. As análises de impacto orçamentário evidenciaram economia de recursos desde o primeiro ano com a incorporação do ponatinibe, sendo de cerca de 23 milhões de reais ao final de cinco anos, considerando o preço máximo de venda ao governo.

Perspectiva do paciente

Foi aberta a Chamada Pública nº 01/2023 para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/02/2023 a 26/02/2023 e seis pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita pelo próprio grupo de inscritos.

A participante relatou que foi diagnosticada com LMC há mais de seis anos, após fazer um tratamento com iodo-radioativo em decorrência de um câncer de tireoide. Indicou que já realizou muitos tratamentos para a LMC, inclusive com o imatinibe e com o nilotinibe. Sobre esses medicamentos, relatou que a doença criou uma resistência a eles, que funcionaram por aproximadamente dois anos cada e depois foram necessárias substituições até chegar ao ponatinibe.

Quando iniciou o tratamento com o ponatinibe, a dosagem indicada foi a de 45 mg. Porém, a quantidade de glóbulos brancos em seu sangue começou a abaixar e a equipe médica decidiu

alterar a dosagem para 30 mg. Após aproximadamente dois anos do uso do medicamento nessa dosagem, seus médicos experimentaram reduzir a dose para 15 mg, em uma tentativa de melhorar os eventos adversos decorrentes do tratamento, como o ressecamento de sua pele. Contudo, na dosagem de 15 mg, seu índice BCR-ABL começou a aumentar, o que não era percebido quando fazia uso da dose de 30 mg. Portanto, retornaram para a dosagem de 30 mg, havendo uma redução em seu índice BCR-ABL e é assim que permanece atualmente.

Ela considera que é o ponatinibe que a mantém viva e que desde que iniciou seu uso, só apresentou melhora. Relatou ser uma mulher ativa e saudável, com os exames todos controlados. Percebe eventos adversos, como fadiga e ressecamento na pele, nos cabelos e olhos. Entretanto, os considera controláveis e um pouco menos agressivos do que os decorrentes dos outros medicamentos que fazia uso anteriormente. A participante relatou que consegue acessar o ponatinibe pelo plano de saúde, após entrar na justiça.

Ao ser questionada sobre o índice BCR-ABL e se apresentava fadiga durante o uso do imatinibe e do nilotinibe, indicou que o índice não era satisfatório com os dois medicamentos, sendo bem acima do esperado, e acredita que a fadiga seja uma característica da própria condição de saúde, pois ao realizar exercícios físicos, esse sintoma apresenta melhora.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acesso [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação ao SUS do ponatinibe para o tratamento de adultos com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) nas fases crônica, acelerada e blástica, resistentes e/ou intolerantes a ITQ de segunda geração. Esse tema foi discutido durante a 118ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 3 e 4 de maio de 2023. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que existem incertezas quanto à eficácia e efetividade do ponatinibe, considerando a história natural da doença e os comparadores avaliados. Além disso, existem dúvidas sobre a segurança do medicamento e seu impacto na prática clínica, uma vez que uma parcela significativa dos pacientes apresentou eventos adversos graves nos estudos e há incertezas quanto aos custos do ponatinibe em relação a seus comparadores.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 23, durante 20 dias, no período de 03/07/2023 a 24/07/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 266 contribuições, sendo 100 técnico-científicas e 166 sobre experiência ou opinião. A maioria dos respondentes acreditam que o ponatinibe deve ser incorporado ao SUS. As contribuições técnico-científicas enfatizaram, com estudos e relatos clínicos, a efetividade do medicamento, a boa resposta ao tratamento, com o prolongamento do tempo de vida estimado, e eventos adversos gerenciáveis. As contribuições de experiência ou opinião mencionaram o medicamento como alternativa terapêutica, além de apresentar menor toxicidade e menor risco quando comparado ao Transplante de Medula Óssea (TMO). Em relação à experiência com o ponatinibe, relataram como aspectos positivos, controle da doença, melhora da qualidade de vida, resposta ao tratamento em pacientes em terceira linha de tratamento ou mutação T315I, melhora dos sintomas e a boa adesão relacionada ao uso oral. Quanto aos efeitos negativos ou dificuldades referentes ao medicamento, mencionaram dificuldade de acesso, alto custo do medicamento, eventos adversos cardiovasculares e citopenias (facilmente gerenciáveis).

Recomendação final da Conitec

A 122ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 13 e 14 de setembro de 2023. No dia 13 de setembro, o Comitê de Medicamentos recomendou a não incorporação, ao SUS, do ponatinibe para o tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica com falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração. Na ocasião, o Comitê considerou as incertezas relacionadas aos efeitos e aos eventos adversos do ponatinibe, bem como o fato de o medicamento não apresentar custo-efetividade ao SUS quando comparado ao dasatinibe e ao nilotinibe.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do SUS, do ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).