# Nota Técnica 348546

Data de conclusão: 15/05/2025 19:53:28

## Paciente

**Idade:** 21 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Santa Maria/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** D do 2° Núcleo de Justiça 4.0

## Tecnologia 348546

**CID:** C92.1 - Leucemia mielóide crônica

**Diagnóstico:** Leucemia mielóide crônica e Z94 Órgãos e tecidos transplantados.

**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:** via oral

**Posologia:** ponatinibe 15 mg - 3 comprimidos ao dia, uso contínuo. Tempo inicial solicitado (24 semanas/6 meses).

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

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

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Sim

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE PONATINIBE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** sim.

**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:** -

**Fonte do custo da tecnologia:**

-

## 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 (8). É indicado para tratamento de LMC em fase crônica, fase acelerada ou crise blástica que sejam intolerantes ou resistentes aos ITKs 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 (7,8).
Sua eficácia foi avaliada entre pacientes com LMC ou LLA Ph1+ resistentes a terapia com nilotinibe ou dasatinibe, toxicidade inaceitável aos ITKs de segunda geração ou que apresentam a mutação T315I, em ensaio clínico de fase 2, o estudo PACE (9). 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 (9). 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 (9). 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 (9). 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 (9). Em seguimento publicado 5 anos após a publicação original (10), 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, 90% mantiveram a resposta atingida após 40 meses de seguimento (10).
O estudo OPTIC, um ensaio clínico randomizado de fase II, avaliou a relação benefício/risco em três doses iniciais de ponatinibe (15 mg, 30 mg ou 45 mg) com o intuito de investigar estratégia de redução de dose baseada em resposta para o tratamento com ITK em pacientes adultos com LMC em fase crônica em que houve falha a dois ITKs prévios. Em pacientes que receberam 45 ou 30 mg diariamente, a dose foi reduzida para 15 mg após a resposta (níveis de transcrição BCR ABL1IS 1%). O desfecho primário foi alcançado em 44,1% (IC 98,3%: 31,7% a 57,0%) na coorte de 45 mg, 29,0% (IC 98,3%: 18,4% - 41,6%) na coorte de 30 mg e 23,1% (IC 98,3%: 13,4% - 35,3%) na coorte de 15 mg. Resultados ótimos de benefício/risco ocorreram com dose inicial de 45 mg e subsequente redução para 15 mg após obtenção de resposta ao tratamento (11).
Efeitos adversos comuns deste medicamento são mielossupressão, rash cutâneo, pele seca, dor abdominal geralmente nos primeiros 2 meses de uso do medicamento (8). Pacientes que apresentem sinais de insuficiência cardíaca, hepatopatia, tromboses 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 paciente a óbito (8). Durante a observação do estudo PACE, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares

periféricos ocorreram em 7%, 3% e 5% dos casos (2,9,10). 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.

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| PONATINIBE | 15 MG COM REV18 FR PLAS PEAD OPC X 30 | | R$ 11.598,35 | R$ 208.770,30 |

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O medicamento ponatinibe encontra-se 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 fevereiro de 2025, em que se estimou o custo de 6 meses de tratamento com a dose pleiteada de 45 mg/dia.

No relatório preliminar publicado pela CONITEC, a análise de custo-efetividade foi apresentada pelo demandante. Com base nos parâmetros e nas premissas utilizados, a razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de R$ 353.134,48/ AVG e de R$ 288.287,38/ QALY ganho. Ponatinibe aumentou em aproximadamente 2 anos o tempo de permanência dos pacientes com LMC na fase crônica e incrementou 1,7 anos de vida ajustados pela qualidade. O impacto orçamentário incremental em cinco anos foi estimado em valor aproximado de R$ 29,8 milhões (7).

Em análise econômica de 3 países (Alemanha, Suécia e Canadá), avaliou-se, entre pacientes com indicação de receber 3ª linha de tratamento para LMC, o uso de ponatinibe comparando-o com transplante alogênico de medula óssea e TKIs de segunda geração (12). 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 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 (13). É razoável supor que este tratamento seja custo efetivo nos 3 países mencionados, tendo em vista que são aceitáveis limiares de disponibilidade a pagar mais elevados por QALY ganho (até de 3x o PIB per capita do país).

Estudo de escopo econômico submetido ao National Institute for Health Care Excellence

(NICE) britânico (13), 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-FA ou CB, o ponatinibe apresentou razão de custo efetividade incremental (RCEI) de dominante sobre terapia de suporte, £ 14.750 sobre transplante alogênico de medula óssea imediato e £ 13.279 por QALY adicional quando comparado com bosutinibe. 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) (13).
O Scottish Medicines Consortium (SMC) (13) 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 imatinibe é inadequado e para pacientes com mutação T315I (14). Em análise datada de 2015, o CADTH também recomenda o uso de ponatinibe sob indicações semelhantes às do NICE e do SMC (15). 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), e controle da doença a longo prazo, com aumento de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE PONATINIBE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** 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$1.159,80/dia), enquanto a dose de 15mg/dia, recomendada pelo fabricante, possui um custo de R$386,60/dia. Considerando o custo, juntamente com a gravidade da doença e o esgotamento das opções terapêuticas disponíveis no SUS, recomendamos revisão do caso em tela conforme descrito a seguir para que a terapia não se prolongue de maneira inapropriada.
Primeira revisão, em 6 meses do início do tratamento, com hemograma completo, uma vez que pacientes que não apresentem critérios para resposta hematológica maior em 6 meses devem ter o tratamento descontinuado por falta de eficácia. Do contrário o tratamento deve ser mantido e reavaliado em 12 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.

**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. [2025]. Disponível em: file:///C:/Users/camil/Downloads/Leucemia%20Mieloide%20Cr%C3%B4nica%20do%20Adulto.pdf
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. Bula_Profissional_da_Saude_Iclusig.pdf [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.pint-pharma.com/images/pint/Bula_Profissional_da_Saude_Iclusig.pdf
7. CONITEC. Relatório de Recomendação preliminar. Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração. Setembro/2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-ponatinibe-cp-64
8. 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
9. 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.
10. 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.
11. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood [Internet]. 2021;138(21):2042–50. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015709344&from=export
12. Hirt C, Iannazzo S, Chiroli 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.
13. 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.
14. 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/
15. 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:** TelessaudeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora, com 19 anos, possui diagnóstico de leucemia mielóide crônica desde julho de 2021 (Evento 1 - ATESTMED6). Fez uso de imatinibe do diagnóstico até 2023, quando evoluiu para fase acelerada da doença. Foi então submetida ao transplante de medula óssea alogênico 100% aparentado, em janeiro de 2024. Desde então, vem em uso de dasatinibe. Porém, em dezembro de 2024, apresentou perda de resposta ao tratamento e evolução com crise blástica mielóide. Atualmente, possui capacidade funcional preservada (ECOG 0), mesmo diante da gravidade da doença. Com isso, por ter apresentado perda de resposta ao inibidor de tirosina-quinase em 2ª linha, solicita jurisdicionalmente o medicamento posatinibe para tratamento em 3ª linha.
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 ITKs 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). 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 (5).