



NOTA TÉCNICA NÚMERO 532

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Dr. Joaquim Vieira Cavalcante Neto Juiz
da 9ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0203177-11.2021.8.06.0001

Data: 24/01/2021

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	02
3. Eficácia do medicamento-----	04
4. Evidências científicas-----	06
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	08
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	08
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	08
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	09
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público -----	09
10. Custo da medicação-----	10
11. Sobre as perguntas do Magistrado -----	10
12. Conclusões-----	12
13. Referências-----	13



NOTA TÉCNICA 532

1) Tema.

Trata – se de solicitação de paciente masculino, 59 anos, diagnosticado com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) desde abril de 2015, refratário aos tratamentos com Imatinibe e Dasatinibe , necessitando do uso de **Cloridrato de Ponatinibe (Iclusig®) na dose de 45 mg/dia, via oral**, por tempo indeterminado, a fim de buscar o controle de sua doença, que atualmente está em Fase Blástica (FB), com o intuito de possibilitar transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL).

2) Considerações teóricas.

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada à translocação cromossômica 9;22, que resulta na formação do cromossoma Philadelphia (Ph+). A translocação do cromossoma 9 conduz à fusão entre a porção do gene BCR do cromossoma 22 e o segmento do gene ABL do cromossoma 9. Esse gene quimérico direciona a síntese de uma nova fosfoproteína com elevada atividade tirosina quinase, responsável pela etiopatogenia da LMC. Esta tipicamente progride em três fases: Fase Crônica (FC), Fase de Transformação (FT) ou acelerada e uma fase terminal denominada Fase Blástica (FB) ou aguda.

Após a introdução do Inibidor da Tirosina Quinase (ITQ), mesilato de imatinibe, há aproximadamente 15 anos, o tratamento da LMC mudou consideravelmente. Quanto ao surgimento de novos fármacos desta mesma classe, o dasatinibe, nilotinibe e o posatinibe têm se mostrado bem tolerado pelos adultos.



A indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-AL), único tratamento estabelecido como curativo, é agora postergada pela possibilidade terapêutica com os ITQs. Isto é benéfico, pois nem todos os pacientes dispõem de doadores ou critérios para indicação do TCTH-AL, por exemplo, ter atingido resposta molecular maior com os ITQs.

O diagnóstico de LMC é dado mediante a anamnese, exame físico, hemograma, plaquetometria, mielograma ou biópsia de medula óssea e exame de citogenética positivo para o cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o proto-oncogene BCR-ABL. Os achados clínicos e laboratoriais caracterizam as fases evolutivas. A LMC-Fase Blástica (FB) é diagnosticada quando:

- 1) a quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou forem encontradas $\geq 20\%$ das células nucleadas da medula óssea; ou
- 2) quando há proliferação blástica extramedular.

O cloridrato de ponatinibe é um potente inibidor pan BCR-ABL com elementos estruturais, incluindo uma ligação tripla carbono-carbono, que permitem a ligação de elevada afinidade ao BCR-ABL nativo e formas mutantes de ABL quinase. O ponatinibe inibe a atividade tirosina quinase do ABL e do mutante T315I de ABL com valores IC50 de 0,4 e 2,0 nM, respectivamente. Em estudos celulares, o ponatinibe superou a resistência mediada por mutações no domínio da quinase BCR-ABL do imatinibe, dasatinibe e nilotinibe. Em estudos pré-clínicos de mutagênese, 40 nM foi determinada como a concentração do ponatinibe suficiente para inibir a viabilidade das células que expressam todos os mutantes BCR-ABL testados em > 50% (incluindo T315I) e suprimir o surgimento de clones mutantes. Num estudo celular de mutagênese acelerada, não foi detectada nenhuma mutação em BCR-ABL que pudesse conferir resistência a 40 nM de ponatinibe.

O cloridrato de ponatinibe favoreceu a redução do tumor e prolongou a sobrevivência em camundongos com tumores que expressam BCR-ABL nativo ou T315I mutante. Em doses de 30 mg ou superiores, as concentrações no plasma de



ponatinibe no estado de equilíbrio estável excedeu tipicamente 21 ng/mL (40 nM). Em doses de 15 mg ou superiores, 32 de 34 pacientes (94%) demonstraram uma redução $\geq 50\%$ na fosforilação da CRK-like (CRKL), um biomarcador da inibição BCR-ABL nas células mononucleares do sangue periférico.

O cloridrato de ponatinibe inibe a atividade de outras quinases clinicamente relevantes com valores IC50 abaixo de 20 nM e demonstrou atividade celular contra a RET, FLT3, e KIT e membros das famílias FGFR, PDGFR e VEGFR de quinases.

Cloridrato de ponatinibe (Iclusig®) **é indicado**, dentre outros usos, **para adultos** com:

- **leucemia mieloide crônica (LMC)** de fase crônica (LMC-FC), de fase acelerada (LMC – FA) ou de **fase blástica (LMC – FB)** que são **resistentes ao dasatinibe** ou nilotinibe (**situação da parte requerente**); que são intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com **imatinibe não é clinicamente apropriado**; ou que têm a mutação T315I.

3) Eficácia do medicamento.

A eficácia e segurança do cloridrato de ponatinibe (Iclusig®) em doentes com LMC que foram resistentes ou intolerantes ao anterior tratamento com inibidor da tirosina quinase (ITQ) foram avaliadas num ensaio multicêntrico de um único braço, aberto, internacional. Todos os doentes receberam 45 mg de Iclusig uma vez por dia com a possibilidade de diminuições da dose e interrupções da dose seguidas pela retomada e aumento da dose. Os doentes foram atribuídos a um de seis grupos com base na fase da doença (LMC - Fase Crônica - FC; LMC - Fase Acelerada - FA; ou LMC - Fase Blástica - FB), na resistência ou intolerância (R/I) ao dasatinibe ou nilotinibe, e na presença da mutação T315I.

O *endpoint* (desfecho) primário em LMC - FB foi a resposta hematológica maior (RHM), definida quer como uma resposta hematológica completa (RHC) ou sem



evidência de leucemia (SEL). Os parâmetros de avaliação final secundários em LMC-FB foram Resposta Citogenética Maior (RCyM) e Resposta Molecular Maior (RMM).

Para todos os doentes, os parâmetros de avaliação final secundários incluíram: RCyM confirmada, tempo até resposta, duração da resposta, sobrevivência isenta de progressão e sobrevivência geral.

No ensaio estiveram inscritos 449 doentes dos quais 444 foram elegíveis para análise: 267 doentes com LMC-FC (Grupo R/I: n=203, Grupo T315I: n=64), 83 doentes com LMC-FA (Grupo R/I: n=65, Grupo T315I: n=18), 62 doentes com LMC-FB (Grupo R/I: n=38, Grupo T315I: n=24) e 32 doentes com LLA Ph+ (Grupo R/I: n=10, Grupo T315I: n=22). Uma RCyM anterior ou melhor (RCyM, RMM ou RMC) ao dasatinibe ou nilotinibe apenas foi obtida em 26% dos doentes com LMC-FC e uma anterior RHM ou melhor (RHM, RCyM, RMM ou RMC) apenas foi obtida em 21%, e 24% dos doentes com LMC-FA e LMC-FB/LLA Ph+, respetivamente.

Considerando apenas o subgrupo de trinta e oito pacientes composto por pacientes com LMC em Fase Blástica (FB) que apresentavam resistência ou intolerância a outros inibidores da tirosinaquinase (ITQ), foram obtidos os seguintes resultados de eficácia:

- A taxa de resposta hematológica foi de 32% para uma Resposta Hematológica Maior (RHM), que é caracterizada por uma combinação de uma Resposta Hematológica Completa (RHC) e ausência de evidências de malignidade (SEM), enquanto a RHC foi de 21%;
 - A Resposta Citogenética Maior (RCyM), que combina tanto respostas citogenéticas completas (sem células Ph+ detecáveis) como parciais (1 a 35% de células Ph+), foi de 18%.
 - O tempo médio até a RHM foi de um mês (intervalo: 0,4 a 3,7 meses);
 - A duração média da RHM foi estimada em seis meses.
-



4) Evidências científicas

As primeiras evidências científicas do potencial terapêutico do cloridrato de ponatinibe surgiram em 2009 numa publicação do periódico *Cancer Cell*, quando ainda era uma droga experimental cuja denominação era AP24534 em que demonstrou atividade celular e bioquímica contra células de leucemia crônica com diversas mutações e resistentes a outros ITQs.

Em novembro de 2012 foi publicado na respeitadíssima revista médica *New England Journal of Medicine* (NEJM), um estudo de Fase 1 – *PACE Trial* (*Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias*) sobre o uso de ponatinibe em pacientes com LMC e LLC positivas para o cromossomo Filadélfia (Ph+) e refratárias a outros tratamentos. Neste estudo, que envolveu 81 pacientes, sendo 65 portadores de LMC, o pomatinibe se mostrou altamente eficaz em pacientes previamente tratados com outros ITQs e portadores de LMC com diversas mutações diferentes. Ainda no ano de 2012 as agências reguladoras de saúde europeia e americana aprovaram o uso deste medicamento nas leucemias Ph+ refratárias a tratamentos de primeira e segunda linha.

A Fase 2 do *PACE Trial* foi publicada no NEJM em 2013 (*A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias*). Este estudo incluiu 449 pacientes portadores de LMC em Fase Crônica (FC) e LLA Cromossomo Ph+ refratários ou com intolerância a Dasatinibe ou Nilotinibe. Dos 267 pacientes com LMC – FC, houve uma Resposta Citogenética Maior (RCM) em 56% da amostra, uma Resposta Citogenética Completa (RCC) em 46% dos casos e uma Resposta Molecular Maior (RMM) em 34%. A RCC durou pelo menos doze meses em 91% dos respondedores.

Um outro estudo de Fase 2 (*Phase II trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia resistant to one previous tyrosine kinase inhibitor*), publicado em dezembro de 2015 na revista *Haematologica*, avaliou o efeito de ponatinibe em leucêmicos crônicos previamente tratados e resistentes a pelo menos um ITQ,



demonstrando que 80% dos pacientes, refratários a pelo menos um ITQ usado previamente, apresentaram Resposta Citogenética Completa (RCyC) e Resposta Hematológica Maior (RHM) ou melhor de forma duradoura durante um longo acompanhamento clínico.

Em 2016 foram publicados no periódico *The Lancet – Oncology*, os resultados da fase 3 do estudo *EPIC (Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial)*, um ensaio randomizado, aberto, internacional, envolvendo 106 centros médicos em 21 países diferentes, procurando comparar ponatinibe versus imatinibe em pacientes recentemente diagnosticados com LMC. Este estudo foi terminado antes do período previsto, devido uma maior ocorrência de eventos vasculares no grupo que recebeu ponatinibe, portanto, dados preliminares sugeriam um benefício e eficácia de ponatinibe, mas devido ao término precoce não foi possível uma avaliação definitiva.

Em 2018 foi publicado no periódico *Blood*, uma análise dos resultados finais de cinco anos de acompanhamento da Fase 2 do ensaio *PACE Trial (Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial)* cujos resultados finais demonstraram que ponatinibe promove uma resposta clinicamente significativa e durável, independente de reduções das doses, em pacientes portadores de LMC – FC que haviam sido pesadamente tratados previamente com outros agentes.

Devido ampla evidência científica de sua eficácia, as diretrizes das sociedades de oncologia da Europa de 2020 (*European LeukemiaNet*) e Americana (*NCCN*) de 2021 indicam o uso de ponatinibe para pacientes com LMC ou LLA com Cromossomo Ph+ refratários a outros ITQs ou portadores de algumas mutações específicas.



5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Atualmente é disponível no SUS uma ampla gama de tratamentos de acordo com o risco do paciente, fase de evolução da doença, recebimento de tratamentos anteriores, deste modo é disponibilizado para o tratamento de primeira linha o mesilato de imatinibe, caso haja falha a este, será considerado o tratamento de segunda linha por meio do uso de dasatinibe ou nilotinibe, subsequentemente, o tratamento de terceira linha será efetuado por qualquer ITQ disponível e escolhido de acordo com perfil de toxicidade. Também são disponibilizados quimioterápicos e interferon - alfa, caso haja esta opção pelo corpo clínico e em diversos serviços, como é o caso do Centro de Hematologia e Hemoterapia - HEMOCE, localizado em Fortaleza-CE, é possível a realização de Transplante de Células – Tronco Hematopoéticas Alogênico (TCTH-AL).

Quanto ao uso específico do ponatinibe o mesmo está sendo considerado ser incorporado ao SUS no PCDT de tratamento de LMC em adultos que atualmente se encontra em elaboração, já na fase de consultas públicas e sugestões de entidades médicas desde fevereiro de 2020, para pacientes com necessidade de uso de terapia de terceira linha ou portadores da mutação T315I.

6) Sobre a liberação pela ANVISA.

Possui liberação pela ANVISA, desde 27/05/2019, sob número 1051509/19-7 atualmente ativo.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC.

Atualmente ainda não foi incorporado oficialmente pela CONITEC, entretanto, desde fevereiro de 2020 foi liberado para a fase de consulta pública e recebimento de sugestões de entidades médicas uma atualização do PCDT de tratamento da



LMC em adultos em que há a incorporação de ponatinibe para pacientes com necessidade de uso de terapia de terceira linha ou portadores da mutação T315I.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS.

O posatinibe atualmente NÃO é fornecido pelo SUS, entretanto, em todo PCDT da CONITEC em que se abordam tratamentos oncológicos, o mesmo ocorrendo no PCDT de tratamento de LMC em adultos há a seguinte observação/esclarecimento: “Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Assim, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de outros medicamentos contra a leucemia mieloide crônica, observando o presente Protocolo, que eles, livremente, padronizem, adquiram e forneçam, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento, seja o hospital público ou privado, com ou sem fins lucrativos.” Sendo assim, fica claro que os centros de referência são ressarcidos via APACs para fornecerem tratamento oncológico e sem especificar medicamentos a serem disponibilizados.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público.

O atual PCDT que versa sobre o tratamento de LMC em adultos é de 2013 e foi retificado no DOU No 4, de 07/01/2015, Seção 1, pp 45-46 . Entretanto, como já citado, desde fevereiro de 2020 foi liberado para a fase de consulta pública e recebimento de sugestões de entidades médicas uma atualização do PCDT de tratamento da LMC em adultos.



10) Custo da medicação

Observação 1: NÃO constam preços oficiais (governo) de ponatinibe de 45 mg na tabela da CMED, atualizada em 04 de janeiro de 2021, deste modo, restam as consultas a sites de fornecedores na internet em 24/01/2021, apenas para uma estimativa. Portanto, temos:

- ponatinibe 45 mg caixa com 30 comprimidos custa **R\$ 47.190,00**, sendo este o custo **MENSAL**, portanto, o custo **ANUAL** estimado é de **R\$ 566.280,00**.

Observação 2: Certamente, os órgãos públicos conseguem adquirir este medicamento a preços inferiores ao exposto anteriormente para particulares.

11) Sobre as perguntas do Magistrado

a) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?

Resposta: Não há tratamento disponível para o caso particular da parte autora.

b) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: Sim. Deve ser administrado na parte promovente.

c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?



Resposta: Sim (vide item 04 desta NT)

d) Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

Resposta: É contraindicada para pacientes intolerantes ao medicamento ou com problemas cardíacos graves. Não é contraindicado para a parte autora, segundo o relatório médico.

e) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: Não.

f) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: É aprovada pela ANVISA, mas NÃO foi incorporada ao SUS (vide itens 6 e 8 desta NT).

g) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: Infelizmente, dado ao estágio atual de agravamento da doença da parte requerente e devido ao fato de o mesmo já estar refratário a outros medicamentos, como o imatinibe e o dasatinibe, muito provavelmente pelo desenvolvimento de mutações pelas células neoplásicas, o ponatinibe é a única terapêutica medicamentosa passível de fazer efeito, embora seja necessário avaliar ao longo do tratamento se o paciente suportará alguns de seus eventos adversos



vasculares, que, por vezes, levam à redução da dose administrada ou suspensão do seu uso.

h) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: Sim.

12) Conclusões

Considerando que a leucemia mielóide crônica é um câncer hematológico grave e que leva a óbito, bem como a parte requerente encontra-se atualmente internada devido refratariedade aos tratamentos anteriores, evoluindo para o estágio mais avançado da mesma, que é a Fase Blástica (FB).

Considerando que já foram tentados os tratamentos de primeira e segunda linha, impondo-se, no momento, como única alternativa o tratamento de terceira linha e que em recomendações de especialistas nacionais e internacionais o ponatinibe é considerado a alternativa terapêutica de escolha para estes casos e que no atual PCDT de tratamento de LMC para adultos, em elaboração, já se sugere a incorporação deste medicamento ao SUS exatamente para esta situação, a fim de propiciar um controle da doença de base, tornando-se possível a realização da única terapia curativa para esta neoplasia que é o TCTH-AL, seria de bom alvitre o fornecimento do mesmo especificamente para a parte autora de forma rápida, dada a velocidade com que a doença se agrava.



13) Referências

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210118_pcddt_lmc_v5_CP2.pdf

https://www.pintpharma.com/image/pint/Bula_Profissional_da_Saude_Iclusig.pdf

https://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/54288/12023756_345331.pdf

Cancer Cell. 2009 November 6; 16(5): 401–412.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804470/pdf/nihms158220.pdf>

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1205127?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1306494?url_ver=Z39.88-

[2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.132845)

<https://doi.org/10.3324/haematol.2015.132845>.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00080-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00080-2).

<https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086>.

European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966–984 (2020).

Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

[https://consultaremedios.com.br/iclusig/p?filter\[product_variation\]\[\]=](https://consultaremedios.com.br/iclusig/p?filter[product_variation][]=)