

PTC – Parecer Técnico-Científico

Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes de Leucemia Mieloide Crônica com falha aos ITQs de 2ª geração

São Paulo, dezembro de 2022

Sumário Executivo

Obs.: por se tratar de um sumário executivo, a maior parte das referências bibliográficas não serão citadas, mas todas estão devidamente aplicadas no corpo do PTC.

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa com incidência de 1-2 casos por 100.000 adultos, e responsável por aproximadamente 15% dos casos recém-diagnosticados de leucemia em adultos.

A patogênese da LMC origina-se da fusão do gene Abelson da leucemia murina (ABL), no cromossomo 9, com o ponto de interrupção do gene da região de agrupamento (BCR) no cromossomo 22, o que resulta na expressão de uma onco-proteína denominada BCR-ABL. Dessa maneira, a BCR-ABL é uma tirosina quinase constitutivamente ativa que promove o crescimento e a replicação celular, o que influencia a leucemogênese, criando um ciclo celular independente de citocinas.

Até o final do século passado, a terapia medicamentosa para a LMC era limitada a agentes inespecíficos como bussulfano, hidroxiuréia e interferon. A terapia com interferon resultou em uma modesta melhora do controle da doença e aumento da sobrevida, porém às custas de grande toxicidade.

Atualmente, o transplante alogênico de células-tronco é o único tratamento que pode ser considerado curativo para essa doença, mas agrega altas taxas de morbi-mortalidade, sendo reservado para pacientes jovens e com bom estado físico, além de requerer um doador compatível e estados de saúde apropriados tanto para o doador quanto para o receptor.

O cenário terapêutico da LMC mudou drasticamente com o desenvolvimento dos inibidores de tirosina-quinase (ITQ), que interferem potentemente com a interação entre o BCR-ABL e o trifosfato de adenosina (ATP), bloqueando a proliferação celular do clone maligno. Esta abordagem direcionada alterou dramaticamente a história natural da LMC, melhorando a taxa de sobrevida em 10 anos de aproximadamente 20% para cerca de 80 a 90%.

Atualmente, existem quatro inibidores de tirosina-quinases para o tratamento da LMC: o imatinibe (primeiro ITQ lançado no mundo); nilotinibe, o dasatinibe e o bosutinibe (este último ainda não lançado no Brasil), que são denominados ITQs de 2ª geração; e o ponatinibe (Iclusig®, Pint Pharma), o primeiro ITQ de 3ª terceira geração, que se encontra aprovado para comercialização pela ANVISA desde maio de 2019.

De acordo com o PCDT da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, o imatinibe é indicado como o tratamento de 1ª linha na LMC. Na falha ou intolerância a esse tratamento, o nilotinibe e o dasatinibe são recomendados para 2ª linha, a depender do perfil de mutação e de segurança de uso.

Quando os pacientes apresentam falha ao tratamento em 2ª linha com os ITQs de 2ª geração (dasatinibe e/ou nilotinibe), o PCDT não sugere uma terapia específica para o resgate, deixando a critério de cada CACON (Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia) ou UNACON (Unidades de Assistência de Alta Complexidade) a decisão a respeito da continuidade da terapia.

Há alguns prescritores que, nessa situação, fazem uso de interferon e de hidroxureia, mas não há estudos que deem suporte a esse tratamento. O que se observa é que esses fármacos só conseguem obter um modesto e temporário controle sobre a proliferação de leucócitos, sem modificar a sobrevida global.

Depois que um paciente com LMC deixam de responder (ou manifestam intolerância) ao tratamento de 2ª linha com ITQs de 2ª geração, a continuidade do uso desses ITQs constitui apenas uma tentativa de retardar a progressão da LMC para a FA e a CB. Em pacientes com viabilidade clínica e disponibilidade de recursos (p.ex., doadores de medula, centros médicos etc.), o transplante de medula óssea é uma alternativa, mas com um custo mais elevado e consideráveis riscos médicos.

Desta forma, existe uma clara necessidade médica não atendida de um tratamento eficaz e seguro para os pacientes com LMC que apresentem falha ou intolerância aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Essa necessidade pode ser atendida pelo ponatinibe, um fármaco com potente efeito inibidor e elevada afinidade contra formas nativas e mutantes do oncogene BCR-ABL, comprovadamente eficaz, com base fisiológica molecular, cujo uso pode ser considerado um imperativo ético em uma doença progressiva, grave e que requerer um controle rápido e eficaz para se obter extensão de sobrevida com qualidade.

É nesse sentido que este PTC vem oferecer as evidências de eficácia, segurança e dados de farmacoeconomia para dar suporte ao pedido de avaliação da CONITEC visando, caso esta egrégia comissão considere adequado, que o ponatinibe seja incluído no SUS para o tratamento de resgate de pacientes adultos com LMC nas fases crônica, acelerada ou crise blástica que apresentarem falha no tratamento em 2ª linha com ITQs de 2ª geração (dasatinibe e nilotinibe), sob as especialidades de Hematologia e Onco-hematologia.

Além disso, o ponatinibe é o único ITQ atualmente disponível com eficácia comprovada em pacientes que apresentam uma mutação específica sobre a tirosino-quinase do ABL mutante para T315I, para cujos pacientes o ponatinibe é recomendado nas linhas precoces de tratamento, por ser uma mutação contra a qual os ITQs de 1ª e 2ª gerações mostram-se ineficazes. O uso do ponatinibe na presença dessa mutação pode ser considerado uma continuidade natural dessa situação, ou pode – caso seja assim entendido pela CONITEC – receber uma indicação específica para os pacientes cuja mutação seja identificada precocemente, embora este pedido e PTC não tenham esta finalidade.

Cumprir citar que, o ponatinibe também é indicado no tratamento da leucemia linfóide aguda (LLA) com cromossomo Filadélfia positivo (Ph+), cuja indicação não é visada por este documento.

Para oferecer esse suporte, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com o levantamento de artigos relacionados à utilização do ponatinibe na LMC na indicação mencionada. Foram enfocados os dados relativos à eficácia e segurança, contemplando tanto ensaios clínicos como relatos de utilização no mundo real. Também foram elaborados e apresentados estudos farmacoeconômicos e dados sobre as posições de agências reguladoras internacionais, consensos e protocolos clínicos.

Foram escolhidas 13 publicações que preencheram os critérios de seleção definidos nesta revisão, de onde foram extraídos os dados para essa análise. Para a LMC, as evidências mais representativas para avaliação do ponatinibe provém de uma série de publicações de um estudo denominado PACE (*Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation* – Avaliação de Ponatinibe em LLA Ph+ e LMC), complementado por estudos adicionais, tanto com novas casuísticas quanto com análises *post-hoc*.

O estudo PACE apresentou, em cinco anos de desenvolvimento, resultados expressivos especialmente para pacientes com LMC em fase crônica, mas também para as demais fases da doença. Nesse e em outros estudos, os pacientes atingiram taxas representativas de desfechos clínicos favoráveis, tais como resposta citogenética (RC) e molecular (RM),

sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Análises de subgrupos do PACE apontaram que pacientes mais jovens, que foram previamente submetidos a menos tratamentos baseados em ITQs e com menor intervalo entre o diagnóstico e a seleção para o estudo, apresentaram tendência em obter melhores taxas de respostas. Para pacientes com LMC em fase crônica, a SG em 1 ano variou entre 94 e 100% para pacientes com LMC em FC (fase crônica), enquanto os pacientes nas demais fases também apresentaram benefícios expressivos, especialmente considerando o maior comprometimento de sua condição clínica. Estudos multicêntricos recentes corroboram com os resultados do estudo pivotal PACE, o que levou o ponatinibe a ser incorporado às diretrizes de tratamento da LMC em diversos países, inclusive com estratégias de variação de doses (com redução) para melhorar a segurança sem comprometer a eficácia, e gerando menor custo.

Adicionalmente às argumentações aqui demonstradas, contemplamos os pareceres de agências internacionais de saúde, como CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido) e SMC (Escócia), as quais são favoráveis à incorporação do uso do ponatinibe na prática clínica.

A Análise de Custo-Efetividade (ACE), elaborada em um modelo produzido totalmente no Brasil, comparou o uso do ponatinibe *versus* a continuidade do uso de ITQs de 2ª geração (dasatinibe e/ou nilotinibe) no tratamento de resgate da LMC após falha ao tratamento em 2ª linha baseado nos mesmos ITQs de 2ª geração. O modelo levou em consideração: 1. os desfechos e os eventos adversos identificados pelos estudos clínicos desenvolvidos com o ponatinibe e com o tratamento comparador (dasatinibe e nilotinibe) na indicação pretendida; 2. os preços de Iclusig® (ponatinibe), Sprycel® (dasatinibe) e Tasigna® (nilotinibe) publicados pela CMED em setembro de 2022; 3. dados sobre os procedimentos médicos utilizados nos protocolos de tratamento e na prática corrente no Brasil para os cuidados com a LMC; e 4. os valores pagos por tais procedimentos pelo SUS entre 2019 e 2021, coletados diretamente do sistema DATASUS. Foram aplicadas as metodologias preconizadas pela CONITEC para a Análise de Custo-Efetividade e a Análise de Impacto Orçamentário.

Os resultados do modelo de ACE mostraram que quando o ponatinibe é usado no lugar de dasatinibe e nilotinibe (50%-50% de cada medicamento) nas condições mencionadas, há um ganho de sobrevida de **1,353 anos totais** (6,883 vs 5,530, respectivamente) e de **1,659 QALYs** (4,876 vs 3,218).

No caso-base, avaliado sob uma perspectiva conservadora, a RICE (Razão Incremental de Custo-Efetividade) resultou em um valor de **R\$ 35.560,62/ QALY ganho**.

Na Análise de Sensibilidade Determinística, identificou-se que os preços dos três ITQs (ponatinibe, nilotinibe e dasatinibe, nesta ordem) foram os itens que geraram maior variação da RICE, podendo ir de uma condição de dominância do ponatinibe sobre os comparadores, com a redução de R\$ 32.765,12 / QALY ganho, até um aumento de R\$ 103.886,36 / QALY ganho. Entre estes dois limites, usando os resultados da Análise de Sensibilidade Probabilística com 10.000 simulações multivariadas, identificou-se que 9.585 simulações (95,9%) mostraram valores da RICE entre R\$ 0,00 e R\$ 40.688,00 (equivalente a 1 PIB *per capita* no Brasil), com 64 simulações (0,6%) resultando em uma RICE negativa e apenas 351 simulações (3,5%) ultrapassando esse limiar da RICE.

Na **Análise de Impacto Orçamentário** foi mostrado que, no cenário clínico proposto, a substituição do tratamento com dasatinibe / nilotinibe pelo ponatinibe gera uma redução de custos de **R\$ 23.087.989,95 em 5 anos**. Essa redução de custos é proporcionada pela eficácia do ponatinibe, que consegue alcançar e manter a resposta terapêutica desejada em cerca de 70% dos pacientes com a dose de 15 mg/dia, que é mais barata (custo anual de R\$ 91.128,96) do que as doses diárias dos medicamentos usados na comparação (R\$ 121.893,72 para

dasatinibe e R\$ 153.440,61 para nilotinibe, todos com base no preço oficial definido pela CMED).

Uma parte dessa economia de recursos provém da redução da necessidade de submeter os pacientes a transplantes de medula óssea (TMO). No modelo, os TMOs são realizados em 50% dos pacientes que apresentam progressão da LMC com evolução da FC para a FA ou CB. Embora seja uma fração relativamente pequena dos pacientes, os custos envolvidos com o TMO são elevados (cerca de R\$ 99.293,59 por evento, em média) e os pacientes tratados com dasatinibe / nilotinibe têm maiores probabilidades de serem submetidos a esse procedimento nos 5 anos da AIO em relação aos que utilizam ponatinibe. No entanto, a Análise de Sensibilidade Determinística mostrou que o TMO não é o principal direcionador dos custos da LMC, mas sim os ITQs utilizados.

No cenário-base, a penetração do ponatinibe no mercado inicia com 15% das prescrições no 1º ano e evolui até 75% no 5º ano. Além deste cenário-base, foram elaborados dois cenários alternativos, sendo um deles caracterizado por uma evolução mais rápida da adoção do ponatinibe (20% a 80% no 1º ao 5º ano) e outro pela evolução mais lenta (10% a 50%). Sob estes cenários alternativos, o impacto orçamentário em 5 anos foi estimado em uma redução de R\$ 29.532.879,14 (*market share* acelerado) e uma redução de R\$ 15.391.993,30 (*market share* lento) nos custos com o tratamento de resgate da LMC após tratamento de 2ª linha.

Isso posto, através deste PTC vimos respeitosamente solicitar à CONITEC que avalie e, caso entenda adequado, aprove a incorporação do ponatinibe para pacientes adultos em tratamento de Leucemia Mieloide Crônica após falha ou intolerância a um ITQ de 2ª geração (atualmente dasatinibe e/ou nilotinibe), tendo em consideração as evidências de que esse medicamento vem atender a uma necessidade médica que ainda não é atendida para os pacientes tratados no SUS. Além disso, o ponatinibe pode proporcionar uma sobrevida de 6,9 anos (1,4 anos a mais em relação ao tratamento padrão atual), com o valor bastante razoável para a RICE de R\$ 35.560,62 por QALY ganho e irá resultar em um impacto orçamentário negativo (poupador de gastos) de R\$ 23.087.989,95 nos primeiros 5 anos.

Tal aprovação irá repercutir em melhor controle da doença, maior tempo de sobrevida, melhora da qualidade de vida, um valor da RICE inferior a 1 PIB per capita e economia de recursos financeiros nos primeiros 5 anos.

Sumário

Sumário Executivo.....	3
Lista de figuras	10
Lista de tabelas.....	11
Abreviaturas	13
1. Introdução	15
1.1. Generalidades sobre a Leucemia Mieloide Crônica.....	15
1.2. Apresentação da doença.....	17
1.3. Qualidade de Vida.....	19
1.4. Epidemiologia.....	20
1.5. Carga da doença	20
1.6. Diagnóstico e Monitoramento	21
1.6.1. Escala internacional (EI).....	23
1.6.2. Critérios para o monitoramento do tratamento segundo o PCDT.....	24
1.7. A evolução dos tratamentos da LMC.....	25
1.7.1. Opções anteriores aos ITQs.....	26
1.7.2. Transplante de medula óssea	27
1.7.3. O tratamento da LMC após a descoberta dos ITQs	29
1.7.4. Opções atuais de tratamento medicamentoso da LMC por fase.....	29
1.7.4.1. Tratamento farmacológico atual da LMC em FC (Fase Crônica)	29
1.7.4.2. Tratamento farmacológico atual da LMC na FA e na CB	31
1.7.5. Padrão atual de tratamento para a LMC no SUS	33
2. Descrição da tecnologia sob avaliação: ponatinibe.....	35
2.1. Dados de registro de Iclusig® (ponatinibe) na ANVISA	36
2.2. Informações para a utilização de ponatinibe	37
2.2.1 Posologia segundo dados da bula de Iclusig®	37
2.2.2 Eficácia de ponatinibe segundo dados da bula de Iclusig®	37
3. Revisão sistemática da literatura	39
3.1. Desenvolvimento metodológico	39
3.1.1 Critérios e estratégias da busca por evidências	39
3.1.2 Seleção de publicações.....	41
3.1.3 Extração, análise e apresentação das informações coletadas	53
3.2. Resumos e análises das publicações selecionadas.....	53
3.2.1 Cortes JE et al: Ensaio clínico pivotal PACE (2013 – 2018)	53
3.2.1.1. Desenho do ensaio PACE.....	54
3.2.1.2. População do ensaio PACE	55
3.2.1.3. Cortes JE <i>et al.</i> (2013) New Engl J Med (artigo <i>peer reviewed</i>)	57
3.2.1.4. Cortes JE <i>et al</i> (2015) 2015 ASCO Annual Meeting (<i>adendo extra-revisão</i>)	59
3.2.1.5. Cortes JE <i>et al</i> (2016) 2016 ASCO Annual Meeting (<i>adendo extra-revisão</i>)	60
3.2.1.6. Cortes JE <i>et al</i> (2016) 21 st Congress of the European Hematology Association (<i>adendo extra-revisão</i>).....	61

3.2.1.7. Cortes JE <i>et al</i> (2017) 22 nd Congress of the European Hematology Association (<i>adendo extra-revisão</i>)	61
3.2.1.8. Cortes JE <i>et al</i> (2018) Blood (artigo <i>peer reviewed</i>)	62
3.2.1.9. Desfechos de segurança do ensaio PACE	66
3.2.1.10. Conclusões do ensaio PACE	68
3.2.1.11. Januzzi JL <i>et al</i> (2022) J Hematol Oncol (artigo <i>peer reviewed</i>)	69
3.2.1.12. Nicolini FE <i>et al</i> (2017) Cancer (artigo <i>peer reviewed</i>) (<i>adendo extra-revisão</i>)	71
3.2.1.13. Breccia M <i>et al</i> (2016) Haematologica (artigo <i>peer reviewed</i>) (<i>adendo extra-revisão</i>)	73
3.2.2 Lipton JH <i>et al</i> (2015) Leuk Res (artigo <i>peer reviewed</i>)	74
3.2.3 Sanford D <i>et al</i> (2015) Haematologica (artigo <i>peer reviewed</i>)	78
3.2.4 Tojo A <i>et al</i> (2017) Int J Hematol (artigo <i>peer reviewed</i>)	80
3.2.4.1. Tojo (2017): Resultados de eficácia na LMC	80
3.2.4.2. Tojo (2017): Resultados de segurança na LMC	81
3.2.5 Shacham-Abulafia A <i>et al</i> (2018) Clin Lymphoma, Myelom Leuk (artigo <i>peer reviewed</i>)	82
3.2.6 Heiblig M <i>et al</i> (2018) Exp Hematol (artigo <i>peer reviewed</i>)	83
3.2.7 Breccia M <i>et al</i> (2018) Ann Hematol (artigo <i>peer reviewed</i>)	87
3.2.8 Caocci G <i>et al</i> (2019) Hematol Oncol (artigo <i>peer reviewed</i>)	88
3.2.9 Devos T <i>et al</i> (2021) Ann Hematol (artigo <i>peer reviewed</i>)	90
3.2.10.1. Devos (2021): Resultados de eficácia	93
3.2.10.2. Devos (2021) Resultados de segurança	96
3.2.10.3. Devos (2021): Conclusão	97
3.2.10 Etienne G <i>et al</i> (2021) Leuk Res (artigo <i>peer reviewed</i>)	97
3.2.10.1. Etienne (2021): Características da população avaliada	97
3.2.10.2. Etienne (2021): Resultados de eficácia	98
3.2.10.3. Etienne (2021): Resultados de segurança	99
3.2.11 Cortes J <i>et al</i> (2021) Blood (artigo <i>peer reviewed</i>)	99
3.2.11.1. Cortes (2021): Resultados de eficácia	101
3.2.11.2. Cortes (2021): Resultados de segurança	102
3.2.11.3. Cortes <i>et al</i> (2021): Conclusão	102
3.3. Análise crítica das evidências coletadas na revisão sistemática	103
3.4. Avaliações de agências internacionais de ATS	105
4. Avaliação econômica	106
4.1. Análise de Custo-Efetividade	107
4.1.1. Desenho do modelo	107
4.1.2. Parâmetros	108
4.1.2.1. Probabilidades de transição	108
4.1.2.2. Continuidade do tratamento após falha em 2ª linha	110
4.1.2.3. Transplante de Medula Óssea	110
4.1.2.4. Probabilidades de eventos adversos	110
4.1.2.5. Preços e custos	111
4.1.2.6. Valores dos escores de utilidade (Qualidade de Vida)	115
4.1.3. Resultados da Análise de Custo-Efetividade	116

4.1.3.1. Resultados do modelo: anos de sobrevida e QALYs	116
4.1.3.2. Resultados do modelo: custos de tratamento.....	116
4.1.3.3. Resultados da ACE: custo / anos de vida e por QALYs ganhos.....	117
4.1.3.4. Resultados da ACE: Análise de Sensibilidade Determinística	118
4.1.3.5. Resultados da ACE: Análise de Sensibilidade Probabilística	120
4.2. Análise de Impacto Orçamentário.....	121
4.2.1. Premissas do modelo: incidência e prevalência.....	121
4.2.2. Resultados da Análise de Impacto Orçamentário	124
5. Conclusão	127
6. Referências bibliográficas	130
7. Anexo I – Qualidade da Evidência	137
Fluxograma para a avaliação da qualidade de evidências	137
8. Anexo II – Escores usados para o prognóstico da LMC.....	138
Escore para prognóstico na LMC.....	138
Escore SOKAL.....	138
Escore Hasford (EURO)	138
Escore EUTOS	138
Escore ELTS	138
Escala de desempenho.....	139
Escala de Karnofsky	139
Escala ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)	139
9. Anexo III – Detalhamento de dados dos EAs – probabilidades e custos.....	140
10. Anexo III: Bula de Iclusig® (ponatinibe).....	144
Iclusig® - Bula para profissionais de saúde	144

Lista de figuras

Figura 1: Imagens de esfregaços de sangue normal e na LMC.....	16
Figura 2: Fases de produção de leucócitos observadas nas leucemias	17
Figura 3: As fases e suas respectivas expectativas de vida na LMC.....	18
Figura 4 Níveis de resposta molecular na LMC.....	23
Figura 5 PCDT da LMC no adulto: Fluxograma de tratamento	34
Figura 6: Fluxo PRISMA para a revisão sistemática do ponatinibe	42
Figura 7 PACE 5 anos: Gráficos com resultados de eficácia na LMC em FC.....	65
Figura 8 Cortes (2018) PACE 5 anos: Gráficos com resultados de eficácia na LMC em FA e CB.....	66
Figura 9 Nicolini (2017): Resultados de SG comparando ponatinibe vs TMO.....	72
Figura 10 Lipton (2015): Forest plot para a RCC ao tratamento da LMC em FC com vários ITQs.....	77
Figura 11 Tojo (2017): Resultados de SLP (a) e SG (b) na LMC em FC.....	81
Figura 12 Tojo (2017): Resultados de SLP (a) e SG (b) na LMC em FA e CB	81
Figura 13 Shacham-Abulafia (2018): Resultados de SG (A) e SLP (B) para a população total	83
Figura 14: Heiblig <i>et al</i> (2018): Incidência cumulativa de RMM.....	86
Figura 15 Caocci (2018): Incidência cumulativa de EAOs em função da avaliação SCORE.....	89
Figura 16 Caocci (2018): Representação de 14 EAOs em função da dose de ponatinibe	90
Figura 17: Devos (2021): desenho do estudo.....	90
Figura 18 Devos (2021): Causas que levaram à indicação do tratamento com ponatinibe	92
Figura 19 Devos (2021): Tratamento com ponatinibe detalhado por paciente	93
Figura 20 Devos (2021): Melhores respostas do tratamento com ponatinibe	94
Figura 21 Devos (2021): Curvas Kaplan-Meier para SG e SLP em LMC (a) e LLA Ph+ (b)	95
Figura 22 Devos (2021): Eventos adversos mais comuns relacionados ao ponatinibe	96
Figura 23 Cortes (2021): Respostas ao tratamento com diferentes doses do ponatinibe.....	101
Figura 24 Cortes <i>et al</i> (2021): Curvas de Kaplan-Meier para SLP e SG nas várias doses	102
Figura 25: Estrutura do modelo de Markov.....	108
Figura 26: Gráfico de Tornado para a Análise de Sensibilidade Determinística.....	119
Figura 27: Modelo de ACE - análise de sensibilidade probabilística	120

Lista de tabelas

Tabela 1: Definições aplicadas aos tipos de respostas clínicas na LMC.....	22
Tabela 2: Recomendações do PCDT para avaliação da resposta terapêutica na LMC	24
Tabela 3: Metas para o tratamento da LMC com base na BCR-ABL1.....	25
Tabela 4 Gratwohl (2015): Fatores de risco no TMO	27
Tabela 5 PCDT da LMC no adulto: resumo das linhas de tratamento	32
Tabela 6: Preços de Iclusig® (ponatinibe).....	36
Tabela 7: Questão estruturada no formato PICOT	39
Tabela 8: Estratégias de busca / keywords e números identificados de publicações.....	40
Tabela 9: Lista de estudos selecionados para a revisão sistemática	43
Tabela 10 Cortes 2013-2018 (PACE): Características da população com LMC na linha de base	55
Tabela 11 Cortes (2013) PACE 2 anos: resultados de eficácia na LMC em FC	57
Tabela 12 Cortes (2013) PACE 2 anos: Eventos adversos relatados (apenas LMC)	58
Tabela 13 Cortes (2013) PACE 2 anos: Status dos pacientes na avaliação após 2 anos	59
Tabela 14 Cortes (2016) PACE 4 anos: Respostas ao tratamento na LMC em FC	60
Tabela 15 Cortes (2016) PACE 4 anos: Porcentagem cumulativa de respostas na LMC em FC.....	61
Tabela 16 Cortes (2017) PACE 4 anos: SLP e SG estimadas pelo BCR-ABL1.....	62
Tabela 17 Cortes (2018) PACE 5 anos: Dados na linha de base e no final do ensaio	63
Tabela 18 Cortes (2018) PACE 5 anos: Eventos adversos acumulados	66
Tabela 19 Cortes (2013-2018): Causas de descontinuação do tratamento em 2 e 5 anos.....	67
Tabela 20 Cortes (2018) PACE 5 anos: EAOs reportados	68
Tabela 21 Januzzi (2022) PACE: Taxas de EAOs em pacientes com LMC em FC.....	70
Tabela 22 Breccia (2016) : Características basais e resultados do ponatinibe em 2ª linha.....	74
Tabela 23 Lipton (2015): Estudos incluídos na revisão sistemática.....	75
Tabela 24 Lipton (2015): Taxas de resposta, tempo de acompanhamento e estado mutacional	76
Tabela 25 Lipton (2015): Respostas a opções de tratamento na LMC pós-ITQs de 2ª geração	77
Tabela 26 Sanford (2015): Características basais dos pacientes e respostas ao tratamento.....	79
Tabela 27 Tojo (2017): Resultados em 12 meses para as respostas citogenética, hematológica e molecular	80
Tabela 28 Shacham-Abulafia (2018): Dados demográficos e características clínicas basais dos pacientes	82
Tabela 29 Heiblig (2018): Características demográficas e clínicas dos pacientes no início do uso de ponatinibe	84
Tabela 30 Heiblig (2018): Fatores que influenciam os efeitos do ponatinibe.....	85
Tabela 31 Brecia (2018): Melhores respostas e resultados de segurança	88
Tabela 32 Devos (2021): Características basais dos pacientes	91
Tabela 33 Devos (2021): Causas e efeitos para mudanças de doses de ponatinibe.....	95

Tabela 34 Etienne (2021): Resposta ao tratamento com ponatinibe.....	98
Tabela 35 Cortes (2021): Características basais dos pacientes avaliados	100
Tabela 36: Avaliação da qualidade das evidências	105
Tabela 37: Parâmetros gerais da ACE.....	107
Tabela 38: Parâmetros de resposta ao tratamento.....	109
Tabela 39: Taxas de eventos adversos agudos levando à descontinuação do tratamento.....	111
Tabela 40: Eventos adversos vasculares isquêmicos associados ao ponatinibe	111
Tabela 41: Preços e custos dos medicamentos	112
Tabela 42: Definição dos custos de TMOs no SUS (2019-2021)	113
Tabela 43: Frequência de uso e custo unitário de recursos no acompanhamento da LMC	113
Tabela 44: Custos de acompanhamento de pacientes com LMC por ciclo.....	114
Tabela 45: Custos de eventos adversos de natureza cardiovascular trombótica	114
Tabela 46: Resultados do modelo para custos de tratamento dos eventos adversos	115
Tabela 47: Escores de utilidade	115
Tabela 48: Resultados do modelo – comparação dos anos de sobrevida e QALYs	116
Tabela 49: Resultados do modelo (caso-base): itens de custo no tempo de vida sob tratamento	117
Tabela 50: Quadro-resumo dos resultados de custo-efetividade e RICE (ICER)	117
Tabela 51: Análise de sensibilidade da ACE: preço de ponatinibe na Lista Negativa	118
Tabela 52: Estimativas do potencial de pacientes elegíveis para uso de ponatinibe	122
Tabela 53: Premissas do modelo: probabilidades de respostas clínicas para a AIO	123
Tabela 54: Resultados do modelo: AIO da incorporação de ponatinibe - cenário-base.....	124
Tabela 55: Premissas do modelo: cenários utilizados na AIO	124
Tabela 56: Resultados do modelo: AIO sob diferentes cenários	125
Tabela 57: Resultados do modelo: análise dos grupos de custos que influenciam a AIO	125
Tabela 58: Resultados do modelo: AIO com variações dos custos do TMO.....	126
Tabela 59: Frequências dos eventos adversos utilizadas no modelo econômico.....	140
Tabela 60: Estimativas de custos de tratamento de eventos adversos.....	142
Tabela 61: Custos de internação de pacientes com LMC no ano 2020.....	143

Abreviaturas

ABL1	<i>Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1</i>
ACA	Alterações cromossômicas adicionais
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
ALT	Alanina Aminotransferase (ou TGO – transaminase oxalacética)
AST	Aspartato Aminotransferase (ou TGP – transaminase pirúvica)
ATP	Trifosfato de Adenosina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCR	<i>Breakpoint Cluster Region protein</i>
BCR-ABL1 ^{El}	Gene de fusão BCR-ABL; o símbolo PI significa a mensuração quantitativa seguindo a escala internacional (PI)
CB	Crise Blástica
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS
EAO	Evento Arterial Obstrutivo
EI	Escala Internacional (usada para medir a proporção do gene BCR-ABL)
ELN	<i>European Leukemia Net</i>
FA	Fase Acelerada
FC	Fase Crônica
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> (Hibridização in Situ por Fluorescência)
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
ITQ	Inibidor de Tirosino-quinase
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LLA	Leucemia Linfóide Aguda / Leucemia Linfocítica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda / Leucemia Mielocítica Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica / Leucemia Mielocítica Crônica
LMMC	Leucemia Mielomonocítica Crônica
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
MO	Medula Óssea
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence (UK)</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research (UK)</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Ph+	Cromossomo Filadélfia
PICOT	<i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes and Study Types</i>

PTC	Parecer Técnico Científico
RC	Resposta Citogenética
RCC	Resposta Citogenética Completa
RCM	Resposta Citogenética Maior
RCP	Resposta Citogenética Parcial
Resistência primária: quando o tratamento não produz efeitos desde a primeira dose	
Resistência secundária: quando o tratamento perde a eficácia após algum tempo de eficácia	
RH	Resposta Hematológica
RHC	Resposta Hematológica Completa
RLT	Remissão Livre de Tratamento
RM	Resposta Molecular
RMM	Resposta Molecular Maior
RT-PCR	Reação da Transcriptase Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SP	Sangue Periférico
SUS	Sistema Único de Saúde
TCPH	Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea
TQ	Tirosino-quinase

1. Introdução

Este Parecer Técnico Científico (PTC) visa dar suporte à solicitação de avaliação da CONITEC para a inclusão do ponatinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) após a falha ou intolerância aos inibidores de tirosina-quinase (ITQ) de 2ª geração (nilotinibe e/ou dasatinibe) e/ou mutação T315I, os quais já estão incluídos no SUS ¹. O ponatinibe (Iclusig®, Pint Pharma), é um antineoplásico do grupo dos ITQs de 3ª geração, de uso oral.

O tratamento atual da LMC doença requer a administração de fármacos da classe dos ITQs, indicados em linhas sequenciais de substituições conforme se apresentem intolerância ou resistência durante o seguimento. A 1ª linha é realizada com imatinibe, um ITQ de 1ª geração, que promove mais de 85% de Resposta Citogenética Completa (RCC) ^{*} e aproximadamente 60% de Resposta Molecular Maior (RMM) ^{2,3}. Porém, a despeito desses excelentes resultados, mais de 30% dos pacientes tratados apresentam resistência ou intolerância a essa chamada 1ª linha de tratamento ³, quando são indicados os ITQs de 2ª geração, dos quais fazem parte o nilotinibe (Tasigna®, Novartis) e o dasatinibe (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb), que se mostram efetivos nessa condição. Aproximadamente 50% dos pacientes em fase crônica (FC) conseguem alcançar RCC quando tratados com esses ITQs de 2ª geração, mas aproximadamente 52% desses pacientes interrompem o tratamento devido à nova resistência (perda de resposta) ou intolerância ⁴. É importante ressaltar que o sucesso no tratamento desses pacientes depende basicamente em evitar a progressão da doença para fases mais avançadas, como a Fase Acelerada (FA) e Crise Blástica (CB), que serão definidas adiante ⁴.

Atualmente no Brasil, o Transplante de Medula Óssea (TMO) alogênico é a única alternativa para pacientes cuja apresentação da LMC deixou de responder ou manifestaram intolerância ao tratamento com ITQs de 2ª a geração, pois a troca entre eles não demonstra adequada eficácia terapêutica ⁵. No entanto, este é um procedimento nem sempre factível em pacientes idosos e/ou sob condições clínicas comprometidas, obstáculos que se somam às dificuldades de encontrar um doador compatível, além do alto custo envolvido e das comorbidades associadas ⁶.

Nessas situações em que o paciente com LMC apresenta falha ou intolerância ao imatinibe, nilotinibe e dasatinibe, a alternativa disponível ao TMO alogênico[†] é o tratamento com ITQs de 3ª geração ⁷. No Brasil, o único inibidor de tirosina-quinase de 3ª geração aprovado pela ANVISA e disponível no momento é o ponatinibe (Iclusig®).

O ponatinibe pode ser posicionado como um tratamento de resgate, com o objetivo de proporcionar ganhos de sobrevida e favorecer a realização de um TMO em pacientes elegíveis, e/ou como uma terceira linha de tratamento, que é capaz de proporcionar sobrevida em 5 anos para uma média de 73% dos pacientes com LMC em fase crônica ⁸

1.1. Generalidades sobre a Leucemia Mieloide Crônica

As leucemias são um grupo de doenças malignas hematológicas que envolvem os leucócitos, promovendo sua proliferação descontrolada com consequente acúmulo na Medula Óssea

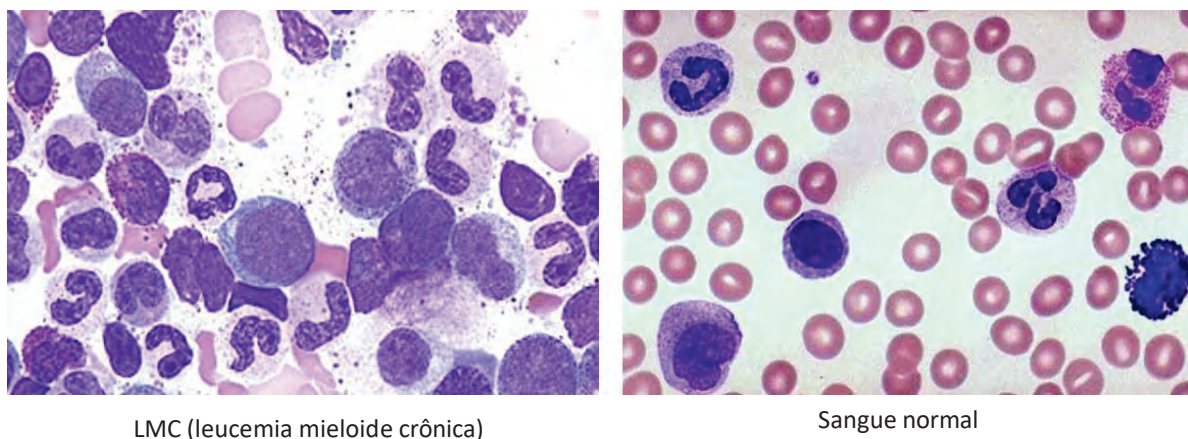
^{*} Para obter o entendimento das definições e critérios usados para a classificação das respostas terapêuticas na LMC, favor consultar a Tabela 1

[†] Um TMO é denominado alogênico quando as células-tronco hematopoiéticas vêm de um doador com uma composição genética semelhante (idealmente um irmão ou irmã), mas também podendo ser uma pessoa não-aparentada, desde que tenha uma composição genética semelhante ao receptor

(MO), prejudicando o desenvolvimento das células sanguíneas normais. Esse comprometimento é responsável pelas manifestações clínicas dessa doença, tais como anemia, imunossupressão e sangramentos pela baixa produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, respectivamente. São classificadas conforme o tipo e a origem da célula envolvida e seu comportamento proliferativo, podendo ser agudas ou crônicas, linfoides ou mieloides. A forma aguda tem como característica o aumento rápido de células imaturas do sangue, cuja evolução para os sinais e sintomas clínicos são muito rápidos, enquanto na crônica, o aumento é mais lento, com uma evolução mais demorada. Esse comportamento temporal se aplica tanto para as linhagens linfoides quanto para as mieloides⁹.

Um tipo específico de leucemia é a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), cuja característica é o acúmulo excessivo de células mieloides imaturas (Figura 1) tanto na MO como no sangue periférico (SP). A LMC também pode ser chamada de Leucemia Mielocítica Crônica ou Leucemia Granulocítica Crônica.

Figura 1: Imagens de esfregaços de sangue normal e na LMC



Essas células leucêmicas não são capazes de executar as funções das células normais e, com a evolução da doença, os sintomas vão aparecendo lenta e gradativamente, com perda de peso, fadiga, anorexia e aumento do baço.

A LMC é comumente diagnosticada na FC. Os principais sinais e sintomas na primeira apresentação do paciente são fadiga, anemia, esplenomegalia, desconforto abdominal e infecções; uma parcela significativa dos pacientes é assintomática, sendo identificada acidentalmente durante uma avaliação médica por causas não relacionadas.¹⁰ Na história natural da doença, essa fase inicial é denominada Fase Crônica (FC), relativamente longa, menos sintomática e relativamente mais controlável, quando comparada às fases seguintes. Com o decorrer do tempo, a FC tende a evoluir para uma fase mais rápida, denominada de Fase Acelerada (FA), com piora mais intensa dos sintomas, culminando com uma fase de comportamento agudo, que é chamada Crise Blástica (CB), muito grave e sintomática, com alta morbimortalidade (Figura 2). Sem intervenção terapêutica, em 3-5 anos a LMC progride da FC para CB, geralmente passando pela FA. Com o avanço da LMC, as células mieloides deixam de se diferenciar, resultando em uma expansão de células primitivas em vez de granulócitos maduros; a progressão da doença é definida pelo percentual de células blásticas no sangue periférico, com 10 a 20% na FA e >20% na CB. A CB quase invariavelmente leva à mortalidade por infecções, trombose ou anemia, conseqüentes à incapacitação da medula

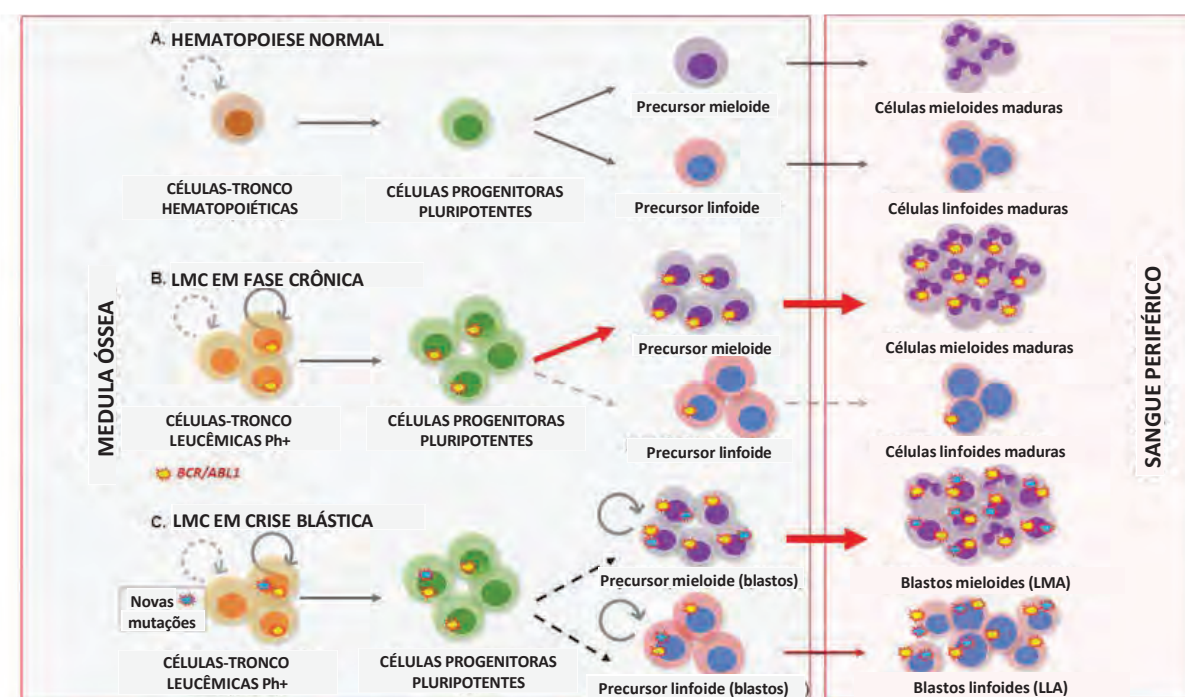
óssea na produção das células sanguíneas em quantidades e com a funcionalidade exigida para atender as necessidades fisiológicas.¹⁰

Atualmente, os tratamentos visam evitar a progressão a partir da FC para as fases subsequentes⁹, o que preserva a sobrevida e a qualidade de vida do paciente.

1.2. Apresentação da doença

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa hematológica clonal caracterizada pela presença do cromossomo Filadélfia (Ph+), resultante da translocação entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t (9;22) (q34; q11.2), o que leva à fusão do gene BCR (do inglês “breakpoint cluster region protein”) ao gene ABL1 (do inglês “Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1”), com consequente hiper-proliferação de granulócitos em diversas fases de maturação. Este gene de fusão, denominado BCR-ABL, resulta na expressão de uma proteína da classe da tirosina quinase (TQ), a qual tem papel central na patogênese da LMC^{1,11}.

Figura 2: Fases de produção de leucócitos observadas nas leucemias



Nota: LLA = Leucemia Linfóide Aguda; LMA = Leucemia Mieloide Aguda

Fonte:¹²

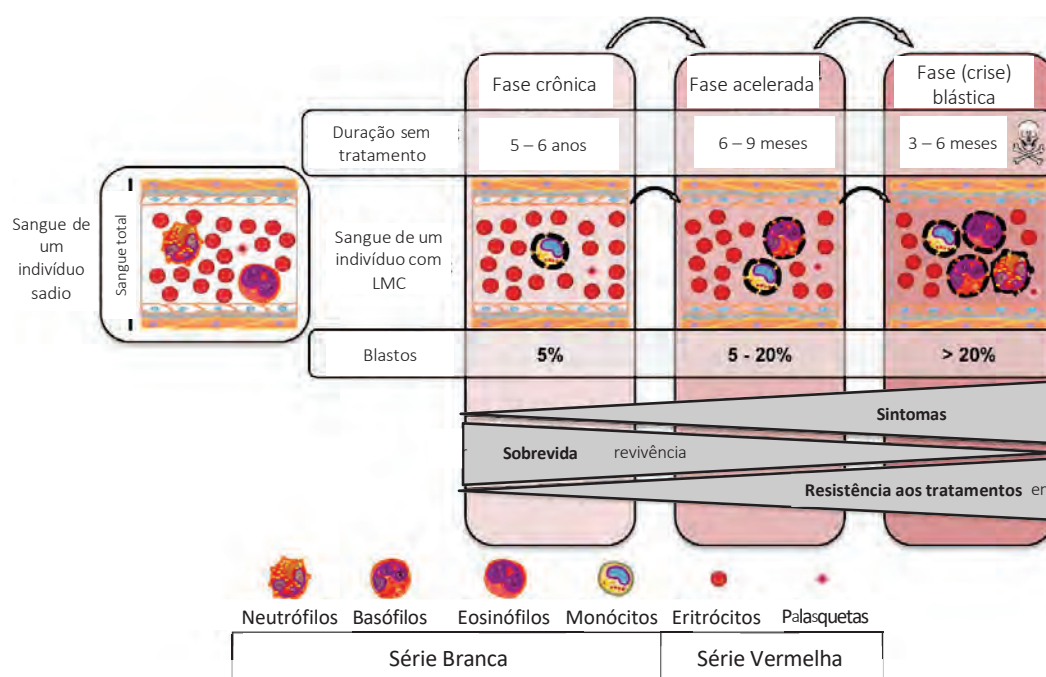
A evolução da LMC é relativamente lenta, percorrendo fases sucessivas caracterizadas por quadros clínicos, laboratoriais e perspectivas prognósticas distintas, exigindo tratamentos específicos para cada fase, ao considerar as condições clínicas do paciente e a resposta ao tratamento.

Existem critérios objetivos para a classificação das fases da LMC e, como dito anteriormente, é fundamental a caracterização das fases para se instituir o tratamento mais eficaz e adequado para se preservar a qualidade de vida e a longevidade dos pacientes.

A LMC na FC apresenta-se com leucocitose de 12 a 1.000×10^9 células/L[‡] no sangue periférico (SP) e não há displasia significativa da medula óssea (MO), geralmente com menos de 2% de blastos; basofilia e eosinofilia são comuns. A monocitose absoluta pode estar presente, porém, abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, podendo até ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica. O número de plaquetas varia entre normal e $> 1.000 \times 10^9$ /L; trombocitopenia não é um achado comum. Na biópsia de MO, a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do SP. Os blastos estão, geralmente, abaixo de 5% das células da MO, mas uma taxa $\geq 10\%$ é um indicativo de progressão da doença. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, 40% a 50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da MO mostra moderada a marcada fibrose reticulínica em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com número aumentado de megacariócitos e aumento do volume do baço, sendo indicativos de pior prognóstico. A FC, onde o diagnóstico usualmente é realizado em pacientes não tratados, progride para uma fase mais avançada em 3 a 5 anos^{13,14}.

Antes da descoberta de tratamentos adequados, a sobrevida média dos pacientes com LMC após o diagnóstico era de aproximadamente 3 anos¹⁰

Figura 3: As fases e suas respectivas expectativas de vida na LMC



Fonte: ¹⁵

A LMC em Fase Acelerada (FA) é diagnosticada pelo aumento persistente da leucocitose ($> 10 \times 10^9$ /L) e/ou de esplenomegalia não responsiva à terapia. Outros fatores que caracterizam a FA são: 1. a falta de resposta ao tratamento; 2. a persistência de trombocitose acima de 1.000×10^9 plaquetas/L ou a trombocitopenia abaixo de 100×10^9 /L; 3. a evolução citogenética

[‡] 12 a 1.000×10^9 /L = 12.000 a 1.000.000 células/mm³

clonal observada após a cariotipagem diagnóstica; 4. as contagens de mais de 20% de basófilos e/ou 10% a 19% de blastos no SP ou na MO; e 5. as anormalidades cromossômicas adicionais nas células Ph+, tais como duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia do cromossomo 19 ou cariótipo complexo ou qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia. Geralmente, a FA é consequência da resistência à terapia utilizada ¹⁴.

A Crise Blástica (CB) é definida quando a quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no SP ou das células nucleadas da MO ou, ainda, quando há proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral, que é denominada Cloroma ¹⁴. O mecanismo exato para a progressão da doença é desconhecido, mas mutações em genes diferentes do BCR-ABL1 são comumente detectadas após a progressão para a CB, o que sugere que uma segunda mutação é importante para o agravamento. ¹⁰

Para uma efetividade terapêutica adequada, deve-se ao máximo evitar que o paciente evolua da FC para as outras fases (FA ou CB), pois essa evolução está associada a uma piora importante tanto do prognóstico como na qualidade de vida, repercutindo na sobrevida global (SG) e nos custos do tratamento.

Até meados dos anos 2000, o arsenal terapêutico para a LMC se limitava ao controle da proliferação leucocitária nas FC ou FA com medicamentos citotóxicos inespecíficos, tais como o bussulfano e a hidroxiuréia, enquanto na CB o tratamento era semelhante às leucemias agudas, utilizando associações de quimioterápicos. A introdução do Transplante de Medula Óssea (TMO)[§], tanto na forma autóloga (para o controle temporário da doença) quanto a alogênica (esse último considerado até hoje a única alternativa terapêutica curativa), melhorou o tempo de sobrevida desses pacientes ¹⁶. No entanto, como será apresentado no item 1.7.2 deste PTC, o TMO não constitui uma terapia de primeira escolha

Porém, em torno do ano 2000, o tratamento da LMC mudou drasticamente com a introdução dos medicamentos inibidores de tirosino-quinases (ITQs), atingindo cifras de longevidade semelhante à população geral ¹⁷.

1.3. Qualidade de Vida

Raras são as publicações concernentes à qualidade de vida dos pacientes com leucemias, mais especificamente a LMC. Porém, é notório o impacto psicológico de um diagnóstico de câncer, mesmo sendo passível de controle a longo prazo. Os sintomas físicos iniciais da LMC também impactam a qualidade de vida dos pacientes, pelo aparecimento de fadiga, cansaço e o quadro clínico resultante da hipofuncionalidade da MO, com instalação de anemia, imunossupressão e tendência a hemorragias, que surgem com a progressão não controlada da LMC.

Indubitavelmente o tratamento leva o paciente à uma melhora na qualidade de vida, ao minimizar os sintomas de uma doença descontrolada. Além do mais, os medicamentos atualmente utilizados, particularmente os ITQs, tem menos efeitos colaterais e adversos que os medicamentos ou procedimentos anteriormente utilizados, como o interferon e o TMO.

No que tange à qualidade de vida, há relatos demonstrando que a utilização do imatinibe no tratamento para LMC levou a escores médios de bem-estar familiar, social e emocional e de utilidade significativamente melhores do que pacientes tratados com interferon ¹⁸.

[§] Para as finalidades deste PTC, a terminologia Transplante de Medula Óssea será usada como sinônimo para os termos Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TMO) e Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas (TCPH), que são empregados em várias publicações

Em recente artigo, um grupo italiano demonstrou em um estudo multicêntrico de Fase 3, randomizado, que um tratamento intermitente com ITQs pode ser uma opção para pacientes selecionados. Esse estudo, publicado em 2021, começou em 2015, com o objetivo de avaliar se uma progressiva suspensão temporária cíclica de ITQs, isto é, administração do ITQ durante 1 mês e suspensão por 1 mês, sucessivamente, seria capaz de manter a RMM e ao mesmo tempo melhorar a qualidade de vida dos pacientes em relação aos efeitos colaterais e intolerância aos ITQs. 166 de 185 (90%) pacientes idosos com LMC em RMM estável completaram, neste esquema, o 1º ano com qualquer dos ITQs. A probabilidade de se manter em RMM neste 1º ano foi de 81%, sendo que 23,5% dos pacientes que perderam a RMM a reconquistaram após serem tratados novamente de forma contínua. A qualidade de vida dos pacientes no início do estudo foi melhor que a de pares correspondentes de população saudável. O sexo feminino foi o único fator independente associado à pior qualidade de vida. A conclusão do estudo é que o esquema de dose intermitente de ITQs melhora a qualidade de vida sem aumentar significativamente a perda de resposta e, consequentemente, a progressão para a FA ou CB ¹⁹.

Dessa maneira, o controle adequado da doença, que depende muito da adesão ao tratamento, promove aceitável qualidade de vida aos pacientes com LMC, a despeito dos efeitos colaterais dos ITQs a longo prazo.

1.4. Epidemiologia

A Associação Americana do Câncer (*The American Cancer Society*), estima que em 2021 cerca de 9.110 novos casos de LMC serão diagnosticados nos Estados Unidos da América (EUA), sendo 5.150 em homens e 3.960 em mulheres, e cerca de 1.220 pessoas irão morrer dessa doença, 680 homens e 540 mulheres. ²⁰

Essa doença é mais comum em adultos, com mediana de idade de 67 anos, e corresponde a cerca de 15% de todas as leucemias em pacientes adultos, sendo rara em crianças ¹⁴.

No Brasil, de acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer), o número de casos novos de leucemia esperados para cada ano do triênio 2020 – 2022 é de cerca de 5.920 casos em homens e de 4.890 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres. Considerando a proporção de 15% desses casos serem LMC, estima-se cerca de 888 e 734 casos por ano em homens e mulheres respectivamente ²¹.

Em 2019, foram registrados 127.134 procedimentos de quimioterapia 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 ¹.

1.5. Carga da doença

A taxa de incidência global da LMC foi de aproximadamente um caso em 100.000 habitantes em 2018, e é responsável por aproximadamente 15% dos casos recém-diagnosticados de leucemia em adultos. A LMC é geralmente diagnosticada em fase crônica, que irá culminar na progressão para a Crise Blástica se não houver uma intervenção médica eficaz. ²²

Segundo Hu *et al* (2021), a incidência global ajustada pela idade da LMC declinou levemente nos últimos anos (EAPC^{**}: -1,04), mas o número de indivíduos que transitaram entre as fases da doença apresentou um drástico aumento entre os anos 1990 e 2019, indo de $42,7 \times 10^3$

^{**} EAPC = *Estimated Annual Percentage Change* (Alteração Percentual Anual Estimada)

casos em 1990 para $65,8 \times 10^3$, respectivamente (elevação de 54,1%). No entanto, observou-se uma queda dramática na taxa de mortalidade e no número de anos de vida perdidos por incapacidade (DALY), com EAPCs de -2,55 e -2,69, respectivamente, especialmente nos países desenvolvidos.²³

A taxa de mortalidade da LMC é expressiva entre a população acima de 70 anos. A LMC está associada ao tabagismo (12,2%), alto IMC (5,0%) e exposição ocupacional ao benzeno (0,9%) e ao formaldeído (0,3%).²³

1.6. Diagnóstico e Monitoramento

Cerca de 30 a 50% dos pacientes com LMC são inicialmente assintomáticos e a doença é descoberta em exames físicos de rotina ou exames de sangue. O diagnóstico é realizado mais comumente durante a FC, caracteristicamente de evolução indolente e início insidioso. Nesta fase, os sintomas resultam de anemia e esplenomegalia, incluindo fadiga, perda de peso, cefaléia, fraqueza, febre e suor noturno.

Diferentes métodos são utilizados para o diagnóstico, com destaque para o exame microscópico do SP e MO, o exame citogenético e o de biologia molecular. Assim, conforme mostra a Tabela 1, os principais desfechos na LMC podem ser:

- Resposta Hematológica Completa (RHC) ou Resposta Hematológica Parcial (RHP);
- Resposta Citogenética Completa (RCC), Resposta Citogenética Maior (RCM), Resposta Citogenética Parcial (RCP) ou Resposta Citogenética Menor (RCMn); e
- Resposta Molecular Completa (RMC) ou Resposta Molecular Maior (RMM).

Esses critérios são de crucial importância tanto para o diagnóstico como para o acompanhamento da evolução dos pacientes durante o tratamento²⁴⁻²⁶.

De acordo com o PCDT da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto publicado em 2021, o diagnóstico da LMC deve ser feito pela demonstração da presença do cromossomo Filadélfia (22q-) com presença de translocação t(9;22)(q34; q11) e/ou rearranjo BCR-ABL, identificado por citogenética, FISH^{††} ou método molecular, em pacientes com leucocitose (e ocasionalmente trombocitose persistente)¹.

Os exames necessários ao diagnóstico são:

- **Mielograma:** Necessário para avaliação da morfologia, contagem de blastos e basófilos e determinação acurada da fase da doença;
- **Cariótipo:** Para demonstração do cromossomo Filadélfia (Ph+) e avaliar presença de mutações cromossômicas adicionais;
- **RT-PCR (Reação de Transcriptase Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase):** Recomendado para a identificação do tipo específico de rearranjo BCR-ABL ao diagnóstico, sendo este fundamental para o monitoramento do tratamento. Também possibilita diagnóstico em pacientes Ph negativos;
- **FISH (Hibridização *in situ* por Fluorescência)** para BCR-ABL, que deve ser realizado quando não for possível estabelecer o diagnóstico por cariótipo ou RT-PCR.

^{††} Hibridização In Situ por Fluorescência (FISH – *Fluorescence In Situ Hybridization*) é um exame que avalia os cromossomos, usando corantes fluorescentes que só se ligam a partes específicas de cromossomos específicos. A técnica FISH é capaz de identificar a maioria das alterações cromossômicas (translocações), mesmo quando são pequenas demais para serem visualizadas em exames de citogenética.

Tão importante como o diagnóstico inicial é a caracterização da resposta durante o tratamento, pois uma perda de resposta requer modificação da droga utilizada, o que denominamos como “linhas de tratamento”, com troca para medicamentos de gerações posteriores, frequentemente mais potentes e também com maiores preços, buscando obter menores tempos para atingir a resposta e maior duração da resposta, o que refletirá no aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) e da sobrevida global (SG). Atualmente, também é importante observar se o tratamento vai produzir mudanças na qualidade de vida do paciente, sendo essencial que tais mudanças sejam suportáveis em função do benefício para a SG e/ou menos prejudiciais do que aquelas provocadas pela própria doença.

Dessa maneira, devemos acompanhar os pacientes com exames periódicos a fim de se estabelecer os critérios de remissão. Esses critérios são definidos pelos achados mencionados na Tabela 1:

Tabela 1: Definições aplicadas aos tipos de respostas clínicas na LMC

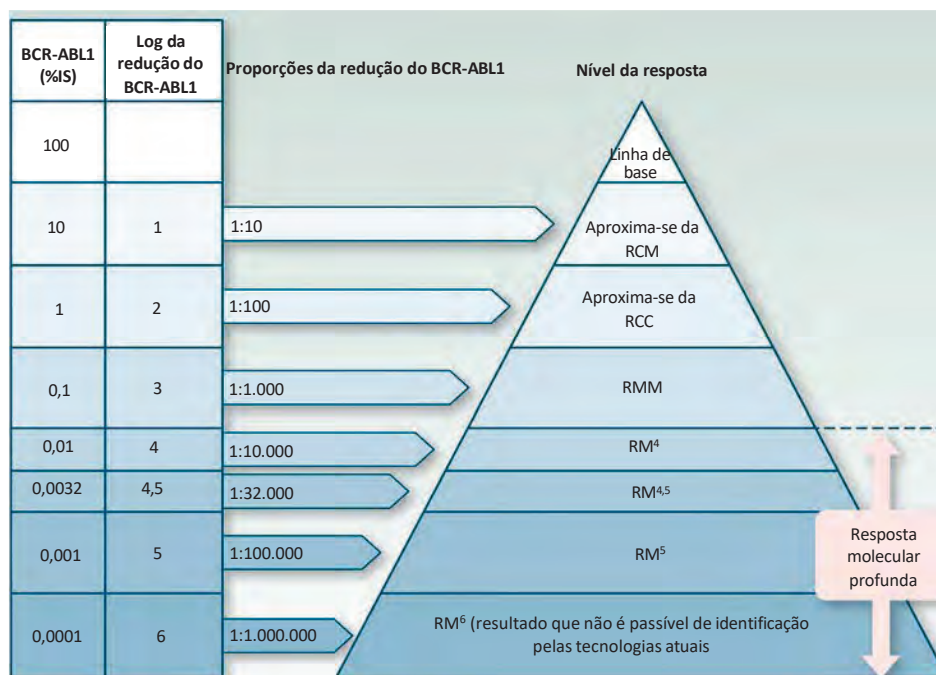
Tipos de resposta	Achados clínicos que caracterizam a resposta
Resposta Hematológica (RH)	
Completa (RHC)	Normalização do sangue periférico, com leucometria < 10.000/ μ L; plaquetas < 450.000/ μ
	Ausência de células imaturas, mielócitos, promielócitos ou blastos no sangue periférico;
	Ausência de sinais e sintomas da doença, com desaparecimento do baço palpável
Parcial (RHP) *	Idem ao anterior, exceto:
	Presença de células imaturas;
	Plaquetas > 450.000/ μ L, mas 50% menor que a contagem prévia ao diagnóstico;
	Persistência de esplenomegalia, mas 50% menor que ao diagnóstico
Tipos de resposta	Achados clínicos que caracterizam a resposta
Resposta Citogenética (RC)	
Completa (RCC)	Ausência de metáfases com o cromossomo Filadélfia (Ph)
Maior (RCM)	0% a 35 de metáfases com o Ph
Parcial (RCP)	1 a 34% de metáfases com o Ph
Menor (RCMn)	35% a 90% de metáfases com o Ph
Resposta Molecular	
Completa (RMC)	Ausência de transcritos BCR/ABL
Maior (RMM)	Redução RNAm BCR/ABL > 3 log

* Cortez *et al*, autores do estudo pivotal PACE, se referem a esta condição como Resposta Hematológica Maior
Fonte: ^{24,27}

Ensaios clínicos randomizados e estudos de dados de mundo real demonstram que 30% a

70% dos pacientes em tratamento por pelo menos 3 anos, com RMC há 1 ano, podem suspender o tratamento ²⁸. Esse estado pode ser chamado de **RLT – Remissão Livre de Tratamento**.

Figura 4 Níveis de resposta molecular na LMC



Fonte: Imagem reproduzida da publicação de Mahon FX & Etienne G. *Deep Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia: The New Goal of Therapy?* (2013) *Clin Cancer Res*; 20(2); 310–22.

1.6.1. Escala internacional (EI)

De acordo com Arora & Press (2017), a obtenção de respostas moleculares profundas (normalmente definidas como redução de 4 Log ou mais nos níveis de RNA de BCR-ABL1) é uma meta de tratamento que se consagrou a partir da disponibilidade de ITQs de 2ª geração. As respostas moleculares profundas estão associadas ao controle da leucemia em longo prazo e são um critério necessário para permitir a suspensão do tratamento em pacientes responsivos ²⁹.

As organizações *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), nos EUA, e a *European LeukemiaNet* recomendam o monitoramento regular dos níveis de RNA do gene BCR-ABL1 usando o exame RQ-PCR - *real-time quantitative polymerase chain reaction* (reação quantitativa em tempo real da cadeia de polimerase) ²⁹.

Há mais de uma década, um grupo de consenso dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH – National Institute of Health) dos EUA propôs a escala internacional (EI) para padronizar o método RQ-PCR usado no monitoramento dos níveis de transcritos BCR-ABL1 em pacientes com LMC ²⁹.

Os níveis de BCR-ABL1 no sistema EI são relatados na forma de porcentagens de redução dos transcritos de RNA em relação ao nível basal, e entende-se a RMM com o atingimento de

valores de BCR-ABL1^{EI} ≤0,1%, BCR-ABL1^{EI} ≤0,01% e BCR-ABL1^{EI} ≤0,0032% (também descritos como RM³, RM⁴ e RM^{4,5}, respectivamente) ²⁹.

1.6.2. Critérios para o monitoramento do tratamento segundo o PCDT

A Tabela 2 apresenta definições e critérios sugeridos pelo PCDT da Leucemia Crônica do Adulto ¹ para avaliar os desfechos e os tempos esperados para as respostas, assim como os valores que requerem a atenção do Médico assistente e a identificação da falha terapêutica, em um maior nível de detalhamento.

Tabela 2: Recomendações do PCDT para avaliação da resposta terapêutica na LMC

Tempo	Resposta ótima	Alerta	Falha terapêutica
Linha de base (pré-tratamento)		Alto risco Principal via ACA/ Ph+	
3 meses	BCR-ABL ^{EI} ≤10%* Ph+ ≤35% (RCC)	BCR-ABL ^{EI} >10%* Ph+ 36% - 95%	Não RHC e/ou Ph+ >95%
6 meses	BCR-ABL ^{EI} ≤1%* Ph+ 0% (RCC)	BCR-ABL ^{EI} 1% - 10%* Ph+ 1% - 35% (RCP)	BCR-ABL ^{EI} >10% e/ou Ph+ >35%
12 meses	BCR-ABL ^{EI} ≤0,1%* (RMM)	BCR-ABL ^{EI} 0,1% - 1%*	BCR-ABL ^{EI} >1% e/ou Ph+ >0%
A qualquer tempo acima de 12 meses	RMM ou resultado melhor	ACC/Ph- (-7, ou 7q)	Perda de RHC Perda de RCC Perda de RMM (confirmada)** Mutações ACC/Ph+

Obs.: * um ou os dois; ** em dois testes consecutivos, do qual um ≥ 1%;

Legenda: ACA/pH+ = alterações cromossômicas adicionais em células com cromossomo Ph+; ACC/Ph- = alterações adicionais em células com Ph negativo; ABL = gene Abelson murine leucemia viral oncogen homolog; BCR = gene breakpoint cluster region protein; BCR-ABL^{EI} = BCR-ABL na Escala Internacional; EI = Escala Internacional; Ph = cromossomo Filadélfia; RCC = resposta citogenética completa; RCP = resposta citogenética parcial; RHC = resposta hematológica completa; RMM = resposta molecular maior

Fonte: ¹

Em nível internacional, as principais diretrizes terapêuticas são as elaboradas pela *European Leukemia Net* (ELN) e pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Ambas recomendam, também, que esse monitoramento deva ser baseado na resposta hematológica, citogenética e molecular em períodos de três, seis e 12 meses ³⁰⁻³³.

A última versão das diretrizes da ELN (*European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia*)³³ sugerem as seguintes metas para o tratamento da LMC, baseadas nos percentuais de BCR-ABL1:

Tabela 3: Metas para o tratamento da LMC com base na BCR-ABL1

Tempo	Resposta ótima	Alerta	Falha terapêutica
Linha de base	NA	ACA de alto risco; escore ELTS de alto risco	NA
3 meses	≤10%	>10%	>10% se confirmado em 1-3 meses
6 meses	≤1%	>1-10%	>10%
12 meses	≤0,1%	>0,1%-1%	>1%
A qualquer tempo	≤0,1%	>0,1%-1% Perda ≤0,1% (RMM) ^a	>1%, mutações de resistência, ACA de alto risco

Obs.: NA = não aplicável; ACA = alterações cromossômicas adicionais em células com cromossomo Ph+; ELTS = escore ELTS EUTOS de sobrevida em longo prazo; IS = *International Standard*.

Os valores são recomendados pela European LeukemiaNet, em IS. Para os pacientes alcançarem a RLT (Remissão Livre de Tratamento), é ideal ter um BCR-ABL1 ≤ 0,01%. Uma mudança de tratamento deve ser considerada se a RMM não for atingida em 36 a 48 meses.

^a A perda de RMM (BCR-ABL1 > 0,1%) indica falha após RLT (Remissão Livre de Tratamento)

Fonte: ³³

1.7. A evolução dos tratamentos da LMC

O principal objetivo desejado no tratamento da LMC é atingir um estado sustentado de remissão completa da doença. Na fase crônica, a boa resposta ao tratamento administrado é definida pelo atingimento das metas definidas como ótimas pelas diretrizes para cuidados com a LCM do Ministério da Saúde Brasileiro (Tabela 2) e/ou da *European LeukemiaNet* (Tabela 3), sendo que esta última se assemelha às recomendações da organização norte-americana NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* de 2021 ³⁰.

No mínimo, o que se espera de um tratamento para a LMC é que ele impeça a progressão da doença para estágios posteriores, uma vez que cada progressão significa aumento do risco e redução do tempo de sobrevida para o paciente, assim como perda da qualidade de vida.

O prognóstico da LMC tem melhorado dramaticamente nos últimos anos, mudando de uma doença com uma mediana de sobrevida global (SG) de 3 anos para um novo cenário no qual a maioria dos pacientes demonstram SG similar à população geral ³⁴. Claramente, a principal razão dessa evolução foi a adição de vários ITQs na prática clínica ³⁰.

O arsenal terapêutico atual para a LMC compreende principalmente os ITQs, com vários agentes disponíveis para tratamento tanto em 1ª linha quanto para os pacientes resistentes ou que exibiram intolerância ao medicamento.

A disponibilidade de diferentes medicamentos é uma grande conquista, porém, demanda escolhas adequadas, o que pode causar dificuldades na prática clínica. Um dos objetivos mais importantes a ser considerado na indicação do tratamento, para qualquer câncer, é a SG, mas fatores adicionais como a idade, o prognóstico, a segurança ou a possibilidade de alcançar SLP devem influenciar a seleção de um determinado agente para tratamento de 1ª linha.

1.7.1. Opções anteriores aos ITQs

A história do tratamento da CML pode ser considerada um dos grandes marcos da moderna terapêutica do câncer. Até a década de 1980, o tratamento padrão para a LMC era realizado com a quimioterapia convencional. O arsênico foi o primeiro tratamento a ser administrado no século XIX, mas foi substituído por drogas alquilantes, como busulfan e hidroxirúbia na década de 1960. Infelizmente, eles não atrasavam o início da progressão da doença e geravam apenas um modesto aumento da sobrevida. A introdução de interferon- α na década de 1970 induziu a remissão citogenética completa em 10-15% dos pacientes e aumentou a mediana de sobrevida para 6 anos. No entanto, o tratamento com interferon- α tem efeitos adversos graves, e o tratamento tinha que ser descontinuado na maioria dos pacientes, levando à recidiva. Neste contexto, a transplante de células-tronco alogênicas (TMO) era a única opção terapêutica que podia proporcionar aumento da sobrevida a longo prazo, e assim se tornou o tratamento de primeira linha nos anos 90 para pacientes na fase crônica. Mesmo hoje, essa opção terapêutica é a única com o potencial de curar definitivamente os pacientes com LMC nessa fase. O TMO envolve ablação de medula óssea (por quimioterapia ou radioterapia) seguido pela infusão de células-tronco alogênicas normais. No entanto, está disponível apenas para um pequeno número de pacientes que têm um doador HLA-compatível e está associado a uma significativa taxa de mortalidade relacionada ao transplante. Hoje em dia, o TMO é usado apenas como uma opção de resgate em última linha.¹²

Nese *et al* (1994) estudaram prospectivamente, a partir de 1988, 30 pacientes com LMC em FC de baixo risco, que foram tratados com interferon na dose de 5 MU/m² subcutâneo duas vezes por semana, associado à hidroxirúbia em doses que variaram de 500 a 3000 mg/m²/dia. Os controles clínicos e biológicos foram realizados duas vezes por mês para a dosagem da fosfatase alcalina leucocitária e os estudos citogenéticos da MO e do SP a cada 3 meses. Foram avaliadas a qualidade e a duração da RH e da RC, assim como a segurança e a SG. A média de idade dos pacientes foi de 49 anos (17-70) e a proporção entre homens e mulheres foi 18/12. A mediana de seguimento foi de 51 meses (8-89). Vinte pacientes estavam em estágio precoce e 4 em estágio tardio da LMC em FC. RHC foi atingida em 26 pacientes (87%), com mediana de 52 meses e SG mediana de 81 meses. RC foi observada em 11 (52%) dos 21 pacientes que foram avaliados após 11 meses de tratamento. O desaparecimento do Ph+, indicando RCC, foi observado em somente 6 casos (28%). A incidência de CB precoce nos primeiros 3 anos foram de 0, 3 e 6%, respectivamente. A toxicidade foi mínima na maioria dos casos, necessitando interrupção do tratamento em somente um paciente devido a febre persistente. A conclusão desse estudo foi que a associação de interferon com hidroxirúbia foi efetiva e bem tolerada para o tratamento da LMC de baixo risco, para os dados da época³⁵. Ao se analisar que estes tratamentos ofereciam baixas taxas de RC (52%), RCC (6%) e curta SG (81 meses), percebe-se que os ITQs trouxeram importante evolução à terapêutica, desde a introdução do imatinibe.

Segundo o PCDT da Leucemia Mieloide Crônica no Adulto¹, a hidroxirúbia hoje é reservada somente para o controle temporário da doença nas suas fases iniciais esse protocolo e deve ser utilizada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto os resultados dos exames confirmatórios para o diagnóstico de LMC estão sendo aguardados, o que está alinhado com diversas diretrizes terapêuticas internacionais para a LMC³⁶.

Em relação ao interferon, na era pré ITQs essa medicação era o tratamento de escolha para os pacientes com LMC. Com o advento da forma peguilada (peguinterferona), que apresenta uma posologia mais cômoda e maior eficácia e a tolerabilidade em relação à forma convencional, surgiram algumas tendências no sentido de voltar a ser uma opção terapêutica viável para pacientes com LMC em FC³⁷. Combinações de ITQs de 2ª geração com a peguinterferona sugerem alguns benefícios, em comparação a controles históricos, em

estudos de braço único e com poucos pacientes ^{38,39}.

A peguinterferona em associação com o imatinibe resultou em rápida e profunda resposta em dois estudos randomizados, apesar de não ser possível demonstrar benefícios em termos de SG em longo prazo ^{40,41}.

O PCDT da LMC no Adulto recomenda o interferon somente em situações específicas, como uma alternativa ao imatinibe em 1ª linha na FC em gestantes a partir do 2º trimestre de gestação e, ainda, em pacientes com a mutação T315I em FC e FA, como uma “ponte” para aguardar o TMO ¹.

Esses argumentos reforçam que a hidroxiureia e o interferon têm uma utilidade limitada, restrita à LMC em 1ª linha, tornando-se ainda menos coerente a sua utilização após falha de resposta aos ITQs.

1.7.2. Transplante de medula óssea

O transplante de medula óssea (TMO) (que, para efeito deste PTC, irá englobar também o transplante de células-tronco hematopoiéticas) é um procedimento que envolve a infusão de células hematopoiéticas progenitoras em pacientes com distúrbios hematológicos malignos ou não-malignos, com o objetivo de restabelecer a normalidade da produção de células sanguíneas e as funções imunológicas, com a vantagem de ser uma opção de tratamento potencialmente curativa para pacientes com certos tipos de neoplasias hematológicas, incluindo a LMC. ^{42,43}

De acordo com Gratwohl *et al* (2014), o TMO alogênico (envolvendo células colhidas do próprio paciente) é recomendado como uma terapia de 2ª ou 3ª linha para pacientes com LMC após a falha de um ITQ utilizado como primeira linha de tratamento (mas ainda na FC), ou mesmo como terapia de resgate para pacientes com doença muito avançada. ⁴³ No entanto, a aplicabilidade do TMO é limitada por vários fatores de risco (Tabela 4), fazendo com que esta opção não seja ampliável para a maioria dos pacientes.

Tabela 4 Gratwohl (2015): Fatores de risco no TMO

Fator de risco	Mortalidade pelo transplante	Risco de Recidiva	Sobrevida global
Doença			
Estágio avançado	↑	↑	↓
Pré-tratamento	↕	↕	↕
Intervalo de tempo Dx-Tx <12 meses	↓	↓	↑
Paciente			
Mais idoso	↑	↑	↓
Gênero, mulher	↓	↔	↑
Escore Karnofsky <90	↑	↔	↓
Presença de comorbidades	↑	↔	↓
Status CMV	↑	↓	↓
Doador			
Irmãos gêmeos	↓	↑	↑
Aparentado HLA compatível	↔	↔	↔
Não aparentado	↑	↓	↔
Incompatível	↑	↓	↓
Maior taxa mulheres vs homens	↑	↓	↓

Fonte de células-tronco			
Medula óssea, doença precoce	↓	↔	↔
Sangue periférico, doença tardia	↓	↓	↑
Sangue do cordão umbilical	↑	↑	↓
Condicionamento			
Redução	↓	↑	↕
Prevenção da GVHD			
Esgotamento de células T	↕	↑	↓

Obs.: ↑ = aumento; ↓ = redução; ↔ = indiferente, ↕ = pode aumentar ou diminuir de acordo com o caso; DX-TX = momento do diagnóstico – momento do transplante; Escoré Karnofsky = escala para avaliação do desempenho de saúde de um paciente (≥16 anos) com câncer^{††}; GVHD = doença do enxerto versus hospedeiro; HLA = antígeno de histocompatibilidade; TMO = Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Fonte: ⁴³

Os avanços no TMO vem trazendo melhorias da sobrevida pós-transplante, mas as recidivas da doença de base e as complicações a longo prazo continuam a representar uma grande ameaça aos receptores. As recidivas são mais frequentes com doença avançada e as complicações pós-procedimento são comuns, influenciadas por fatores relacionados ao paciente, como idade, status de desempenho e comorbidades. Complicações precoces (até 100 dias pós-TMO) incluem citopenia prolongada, falha do enxerto, infecções, síndrome de obstrução sinusoidal e toxicidades de órgãos. Complicações tardias (>100 dias) incluem infecções, toxicidades tardias relacionadas à radiação (p.ex., catarata e hipotireoidismo) ou à quimioterapia (p.ex., insuficiência cardíaca), disfunções de órgãos e malignidades secundárias, incluindo síndrome mielodisplásica^{§§}. Os receptores alogênicos do TMO também podem desenvolver a doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD – *graft versus host disease*) de forma aguda e/ou crônica, podendo afetar vários órgãos corporais, como a pele, o trato gastrointestinal e o fígado. Causas comuns de mortalidade não relacionadas à recidiva do câncer após o TMO incluem GVHD, infecções, pneumonia intersticial e falência de órgãos. ⁴² O TMO foi e ainda é associado a significativa mortalidade precoce e tardia relacionada ao transplante, sendo este um fator de significativa importância para pacientes com LMC, que precisam enfrentar a difícil decisão de acelerar a realização de optar por um transplante com risco significativo de mortalidade imediata versus o risco de transformação blástica, com chances mínimas de resgate com TMO. ⁴³

Os riscos para essas complicações são também relatados em uma publicação brasileira de autoria de Silva *et al* (2020), que também alertam para o fato de que tais complicações, além de gerar risco para a vida e prejuízo para a qualidade de vida do paciente, também podem implicar em custos elevados pela necessidade de utilizar medicamentos de custo mais elevado (p.ex., antifúngicos, antibacterianos e drogas imussupressoras), as vezes por períodos muito prolongados. ⁴⁴

De acordo com Innes *et al* (2014), quando os pacientes atingem a fase de CB, menos de 10% dos pacientes que são transplantados na fase CB irão obter sobrevida em longo prazo, com uma mediana de 7 a 11 meses. ⁴⁵ Disso se pode depreender que o uso de terapias farmacológicas para manter o paciente na FC é uma estratégia necessária para obter bons

^{††} <https://www.mdcalc.com/karnofsky-performance-status-scale>

^{§§} A síndrome mielodisplásica ou mielodisplasia é uma condição na qual há falência da medula óssea na produção de hemácias, leucócitos e/ou plaquetas

resultados clínicos com o TMO.

O surgimento dos ITQs acarretaram uma drástica redução no número de TMO em pacientes de LMC na FC, passando a ser percebido como um último recurso quando todas as outras opções falharam, porém devendo ser aplicado antes que os pacientes evoluam para fases mais graves da doença (FA ou CB).⁴³ Vale mencionar que, sob as proposições de valor implícitas neste PTC, está o fato de que o uso do ponatinibe permite manter os pacientes estáveis na FC, possibilitando melhor preparar o paciente para o TMO, se isso for necessário para que o paciente atinja boas condições para o procedimento.

1.7.3. O tratamento da LMC após a descoberta dos ITQs

As tirosino-quinases (TQ) estão envolvidas na mediação da comunicação célula a célula e no controle de uma ampla gama de funções biológicas complexas, incluindo crescimento celular, motilidade, diferenciação e metabolismo. Existem 58 TQs conhecidas em humanos, e a desregulação da sinalização leva a muitas doenças, especialmente o câncer. Uma vez que as TQs desempenham papéis cruciais no desenvolvimento do câncer, direcionar o tratamento para as mutações oncogênicas das TQs revolucionou o tratamento de pacientes com câncer. No geral, o desenvolvimento e o uso clínico de rotina de agentes inibidores e anticorpos monoclonais direcionados aos TQs anunciaram uma era da medicina de precisão contra o câncer. Apesar desses avanços, infelizmente foi inevitável que houvesse aquisição de resistência a tais terapias-alvo. A resistência pode ocorrer por meio de alterações genômicas adquiridas ou por ativação de vias de sinalização críticas. Novas abordagens têm demonstrado superar com eficácia a resistência adquirida, incluindo o desenvolvimento de inibidores de segunda e terceira geração e o uso combinado de ITQs com anticorpos monoclonais contra o mesmo alvo ⁴⁶.

Independentemente do ITQ escolhido para a 1ª linha, o monitoramento com exames que definam as respostas hematológica, citogenética e molecular deve ser realizado periodicamente, como já explicitado no item anterior (Diagnóstico), para que se possa realizar a troca precoce para um ITQ de 2ª linha em caso de falha terapêutica ⁴⁷.

Foi recentemente publicado o PCDT da LMC do Adulto, que resume muito bem a maneira como devem ser tratados os pacientes com LMC no SUS. Nesse protocolo, consta que o tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a fase da doença, os critérios objetivos de segurança, eficácia e efetividade dos medicamentos, a finalidade do tratamento e o(s) medicamento(s) previamente utilizado(s) ¹.

Na LMC, as fases FC, FA e CB podem assim se apresentar ao primeiro diagnóstico ou como evolutivas de fase anteriormente diagnosticada e tratada (ou seja, de FC para FA, de FC para CB ou de FA para CB) ou como regressivas pelo efeito terapêutico (ou seja, de CB para FA, de CB para FC e de FA para FC). Assim, a sequência de medicamentos varia conforme esse status. Se for observada eficácia na regressão da fase leucêmica devido ao efeito terapêutico de um ITQ, não se deve modificar nem o medicamento, nem a dose em uso.

1.7.4. Opções atuais de tratamento medicamentoso da LMC por fase

1.7.4.1. Tratamento farmacológico atual da LMC em FC (Fase Crônica)

De acordo com as diretrizes atualmente em vigor no SUS, o tratamento de 1ª linha de pacientes com LMC em fase crônica deve ser o imatinibe. Nas diretrizes da ELN o tratamento em primeira linha pode ser feito com imatinibe, nilotinibe, dasatinibe ou bosutinibe, dependendo do perfil de comorbidades do paciente ou características da doença ³³. Estudos

que avaliaram outros inibidores de ITQ para a 1ª linha terapêutica, como o nilotinibe e dasatinibe, mostraram que eles promovem uma taxa maior de resposta precoce, porém sem impacto na SG dos doentes. Os estudos de seguimento de longo prazo, mais adequados, investigaram e comprovaram a segurança do imatinibe ^{48,49}.

A conduta terapêutica inicial não é alterada pelo nível de risco do paciente (Tabela 4). Na ocorrência de toxicidade insuperável ou de falha terapêutica durante o curso do tratamento, é necessário trocar o ITQ, e a escolha do próximo ITQ a ser utilizado pelo paciente deverá levar em consideração o perfil clínico de cada indivíduo, as contraindicações, o perfil de mutações do ABL e a toxicidade de cada fármaco.

A avaliação da resposta terapêutica pode seguir recomendação já estabelecida na literatura científica, como a disponibilizada pela *Leukemianet**** ^{48,50}

Caso seja detectada falha terapêutica, deve-se proceder a novos exames, tais como mielograma (para se determinar a fase da doença), o cariótipo (para avaliação da evolução clonal) e a pesquisa de mutações de ponto no gene BCR-ABL.

O tratamento da LMC em FC se faz em sequência de linhas terapêuticas, conforme a resposta obtida. Quando a LMC encontra-se em FC, e essa condição é resultado do efeito terapêutico que fez regredir a LMC em FA ou CB, não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

O PCDT da LMC no Adulto (2020) ¹ sugere as seguintes alternativas de tratamento na FC:

- a. FC em 1ª linha - imatinibe: utilizar imatinibe na dose de 400mg/dia.
- b. FC em 2ª linha – dasatinibe ou nilotinibe: em caso de falha terapêutica ou de toxicidade insuperável ao imatinibe, preconiza-se o dasatinibe ou o nilotinibe, a depender da mutação da LMC e da segurança do medicamento especificamente para o paciente.
 - i. Dasatinibe: 100mg/dia
 - ii. Nilotinibe: 400mg, duas vezes ao dia (800mg/dia no total).
- c. FC em 3ª linha: Esta linha é indicada em caso de falha terapêutica ou toxicidade insuportável observadas no tratamento de 2ª linha, mas a PCDT não define as alternativas farmacológicas. Essa opção é mencionada como uma prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados no SUS como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). A 3ª linha terapêutica da LMC em FC deve levar em consideração o ITQ de 2ª linha já utilizado e o perfil de resistência observado, ou considerar o TMO alogênico.

Como se percebe, não há uma alternativa específica medicamentosa para o tratamento da LMC após a falha de ITQs de 2ª geração para os pacientes do SUS, o que torna o surgimento de **um tratamento específico para atender aos pacientes que apresentam falha ou intolerância ao nilotinibe ou ao dasatinibe uma necessidade médica que ainda não é atendida**. A manutenção do dasatinibe ou do nilotinibe ou a troca entre eles não demonstra eficácia para manter o paciente com resposta adequada, tendo valor limitado na maioria dos pacientes com LMC ⁵. Além disso, a presença da mutação T315I implica na falta de resposta

*** Uma rede composta por 220 centros em 44 países, com mais de 1000 pesquisadores e médicos, com o objetivo de integrar os cerca de 120 grupos líderes em estudos sobre os vários tipos de leucemias, assim como seus parceiros interdisciplinares, indústria e outras organizações em toda a Europa, promovendo a pesquisa cooperativa em prol da cura da leucemia (<https://www.leukemia-net.org/home/>)

ao tratamento com imatinibe, nilotinibe e dasatinibe, sendo nesse caso necessário a troca do tratamento para ponatinibe, único medicamento disponível no Brasil que tem eficácia comprovada nesta condição.

Após falha ou intolerância ao uso de imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe, não há publicações de estudos bem desenhados que mostrem benefícios no uso de hidroxiureia e/ou interferon na continuidade do tratamento da LMC, apesar da existência de algumas correntes que sugerem essa alternativa para obter algum efeito terapêutico. Mesmo em 1ª linha, a hidroxiureia e o interferon só obtêm algum grau de controle da leucocitose, porém sem modificar a SG. A LMC requer tratamentos capazes de evitar a progressão da doença de forma eficaz e prolongada, para se obter longevidade com qualidade de vida e segurança.

1.7.4.2. Tratamento farmacológico atual da LMC na FA e na CB

A fase acelerada (FA) e a crise blástica (CB) na LMC podem se apresentar nessas condições ao primeiro diagnóstico, ou iniciarem com o desenrolar do tempo, resultando das progressões (FC → FA → CB) ou das regressões (CB → FA) que se manifestam ao longo do tempo e em função dos tratamentos. É lógico entender que o uso de ITQ no tratamento da LMC em FA e em CB leva a resultados inferiores àqueles obtidos quando usados na FC. Ademais, os estudos que avaliaram o uso de ITQ de 2ª linha mostraram baixas taxas de resposta citogenética ^{51,52,53,54,55}.

O tratamento da LMC em FA e CB depende do(s) tratamento(s) prévio(s) a que o paciente foi submetido. Em geral, as opções são semelhantes às dos pacientes com LMC de FC, mas os pacientes com LMC em FA e CB são menos propensos a obter uma resposta de longo prazo a qualquer dos medicamentos ⁵⁶. O tratamento também vai depender da elegibilidade do paciente e da disponibilidade de doador para o TMO ⁵⁷.

É importante ressaltar que, na Leucemia Mieloide Crônica, a crise blástica pode evoluir para Leucemia Mieloide Aguda ou Leucemia Linfoblástica Aguda, ambas com prognósticos mais reservados em relação à LMC.

Na LMC em FA e CB também se faz o tratamento em sequência de linhas terapêuticas, conforme os tratamentos anteriores e a resposta obtida. No caso do efeito terapêutico ter feito regredir a fase leucêmica de uma mais avançada para outra mais branda, não se modifica o esquema terapêutico nem a dose já em uso.

- a. FA/CB em 1ª linha - imatinibe: Ao primeiro diagnóstico, a dose recomendada para o tratamento da LMC em FA é de 600 mg/dia. Na CB, essa dose pode ser elevada até 800 mg/dia. O medicamento deve ser tomado logo após a maior refeição do dia. Se o caso é de FA ou CB evolutiva de LMC já tratada, há de se verificar o(s) ITQ já utilizado(s), não podendo ser repetido(s), impondo-se o TMO alogênico tão logo seja viável. Caso o paciente não responda a terapêutica com imatinibe ou ao dasatinibe ou nilotinibe, é possível pensar na possibilidade de que o indivíduo seja um portador da mutação T315I, para a qual apenas o ponatinibe apresenta eficácia demonstrada por estudos clínicos. ⁵⁸
- b. FA/CB em 2ª linha – dasatinibe ou nilotinibe: Em caso de falha terapêutica ou toxicidade insuperável ao imatinibe, preconiza-se o dasatinibe ou o nilotinibe, a depender da fase, se FA ou CB, da mutação identificada no caso da LMC, da segurança do medicamento para o paciente em tela e do(s) ITQ já utilizado(s), não podendo ser repetido(s), impondo-se o TMO alogênico tão logo seja viável. Isso só ocorre porque ainda não há, no SUS, um ITQ de 3ª geração ou outro tratamento farmacológico comprovadamente eficaz, o que poderá ser solucionado pela incorporação do ponatinibe. A dose recomendada do

dasatinibe para o tratamento da LMC nas FA E CB é de 140 mg/dia. Na CB, essa dose pode ser elevada até 180 mg/dia. O medicamento pode ser ingerido em jejum ou com alimentos, uma vez ao dia, logo após a maior refeição do dia. O nilotinibe somente é indicado para a LMC em FA (400 mg duas vezes ao dia), pois não existem dados quanto à sua utilização em CB. Apesar da falta de uma definição concreta, os pacientes podem apresentar pior adesão ao nilotinibe, devido ao uso em mais de uma tomada por dia e fora do horário das refeições.

- c. FA em 3ª linha: O tratamento de 3ª linha da LMC em FA é de prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados no SUS como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Para os pacientes com LMC em FA que não se beneficiaram dos tratamentos de 1ª e 2ª linhas e que são candidatos ao TMO alogênico, recomenda-se o uso de um ITQ ainda não utilizado na 2ª linha, seguido do TMO alogênico, em vez de se proceder imediatamente ao transplante. Aqui nota-se novamente a necessidade não atendida do ponatinibe, que poderia estar indicado nesse momento, oferecendo melhor qualidade de vida aos pacientes nessas condições do que se submetendo ao TMO.
- d. CB em 3ª linha: O tratamento de 3ª linha da LMC em CB é de prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados no SUS como UNACON ou CACON. O TMO não é indicado para casos de LMC em CB, a menos que ela regreda, pelo efeito de poliquimioterapia, a uma fase anterior (FA ou FC). Volta-se a ressaltar que a CB da LMC pode evoluir para LMA ou LLA. Nesta eventualidade, deve-se observar os respectivos protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

Tabela 5 PCDT da LMC no adulto: resumo das linhas de tratamento

Fase	Linha	Fármaco	Dose		Observação
Todas		hidroxiureia	Inicial: 2 g/dia	Manutenção: 1 – 2 g/dia	Para citorredução (controle da leucocitose ou trombocitose) S/N dose inicial de 3-4 g/dia, mas por curto tempo
Fase Crônica	1ª	imatinibe	400 mg/dia		Dose mínima = 300 mg/dia; na falta de benefício oferecer dose >400 mg/dia
		interferon	5 MM UI/m ² /dia		Alternativa ao imatinibe. Máximo de 9 MM UI/dia
	2ª	dasatinibe	100 mg/dia		Alternativa ao nilotinibe Dose máxima 140 mg/dia *
		nilotinibe	800 mg/dia		Alternativa ao dasatinibe Dose máxima 800 mg/dia *
	3ª	Padronizada pelo hospital			Conduta e fornecimento sob a responsabilidade do hospital.
					Considerar o TMO alogênico
Fase acelerada	1ª	imatinibe	600 mg/dia		Dose mínima 300 mg/dia e máxima 800 mg/dia *
	2ª	dasatinibe	140 mg/dia		Alternativa ao nilotinibe Dose máxima 140 mg/dia *

	3ª	nilotinibe	800 mg/dia	Alternativa ao dasatinibe
				Dose máxima 800 mg/dia *
		Padronizada pelo hospital		Conduta e fornecimento sob a responsabilidade do hospital.
				Considerar o TMO alogênico
Crise blástica (aguda)	1ª	imatinibe	600 mg/dia	Dose mínima 300 mg/dia e máxima 800 mg/dia *
	2ª	dasatinibe	140 mg/dia	Dose máxima de 180 mg/dia *
	3ª	Padronizada pelo hospital		Conduta e fornecimento sob a responsabilidade do hospital.
				Considerar o TMO alogênico

Legenda: MM = milhões de unidades; S/N = se necessário; TMO = transplante de células-tronco hematopoiéticas

* = dependendo da resposta terapêutica e dos eventos adversos observados, a dose poderá ser ajustada (aumento, redução ou suspensão temporária)

Nota: no caso de o efeito terapêutico ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (CB → FA → FC), não se modifica nem o medicamento, nem a dose já em uso

Fonte: ¹

Apesar dos riscos de morbidade e mortalidade a curto prazo, o TMO alogênico é potencialmente curativo em FA e CB. Portanto, a conduta inicial de um paciente com LMC em FA ou CB inclui tanto a pesquisa de um doador quanto o tratamento com um ITQ. Procede-se ao TMO alogênico assim que a resposta máxima a um tratamento prévio tenha sido obtida. O raciocínio para esta conduta é que o sucesso do TMO é mais provável em pacientes com doença relativamente controlada. Porém, se o doente é elegível para o TMO alogênico e há doador disponível, o transplante se impõe e, até à realização do transplante, o doente deverá ser mantido sob tratamento com ITQ ou quimioterapia.

Nos casos inelegíveis para TMO, os doentes devem ser tratados paliativamente, para controle de sintomas e sinais, inclusive das manifestações hematológicas. A Tabela 5 resume as alternativas de tratamento da LMC, por fase e linha, conforme preconizado pela PCDT da Leucemia Mieloide Crônica no adulto ¹.

Na LMC em FC e FA com a presença da mutação T315i em FC e FA, o tratamento atual envolve a aplicação de interferon associado à citarabina na dose de 10 mg/m² de 12/12 hs, enquanto se aguarda a realização do TMO alogênico, nos casos elegíveis. No entanto, essa conduta agora passa a contar com a possibilidade de utilização do ponatinibe, pois esse é o único ITQ eficaz para os pacientes que possuem essa mutação ³⁹

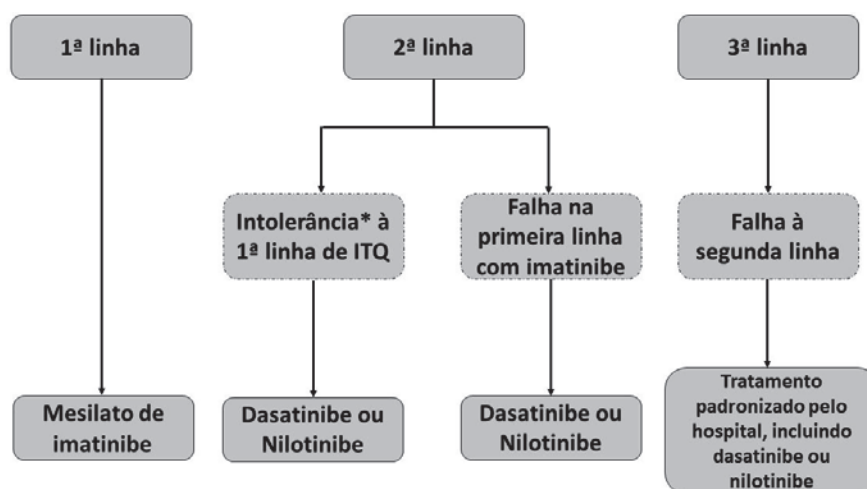
Em protocolos e diretrizes internacionais, como o do NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* de 2021 ³⁰ e o da ELN – *European LeukemiaNet*, publicado pela ESMO – *European Society for Medical Oncology* em 2020 ³³, podemos observar que o ponatinibe já se encontra incluído nas linhas terapêuticas da LMC avançada. No Brasil, esta opção de tratamento da LMC após a falha de ITQs de 2ª geração ainda se constitui em uma necessidade médica não atendida.

1.7.5. Padrão atual de tratamento para a LMC no SUS

De acordo com o PCDT da LMC do adulto¹, a conduta a ser tomada após a falha com o uso de ITQs de 2ª geração em FC é descrita como “qualquer ITQ restante ou conduta padronizada de CACONs e UNACONs”, ou ainda o TMO alogênico. Essas alternativas são previstas nos casos

de “falha a 2 ITQ” ou “toxicidade a 2 ITQ”.

Figura 5 PCDT da LMC no adulto: Fluxograma de tratamento



Notas: ITQ: inibidores de tirosina quinase. *intolerância devido à toxicidade, pois podem acontecer eventos adversos controláveis ou inerentes ao uso dos ITQs.

Fonte: ¹

Pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) com falha a dois ITQs apresentam um prognóstico reservado, se o motivo da falha for resistência (Hocchaus & La Rosée, 2004; *apud* ¹). Cerca de 25-50% dos casos são decorrentes de mutações do domínio quinase do ABL. A mutação T315I, no sítio de ligação do ATP, corresponde a 12-20% das mutações e confere resistência ao imatinibe, nilotinibe, bosutinibe e dasatinibe, mas é sensível ao ponatinibe. Soverini *et al*, 2011; *apud* ¹).

O uso de um ITQ de segunda geração como terceira linha de tratamento foi, por muito tempo, a única opção terapêutica disponível quando o paciente não apresentasse viabilidade (por condições clínicas ou por falta de doador) para ser submetido a um TMO. No entanto, diversos estudos retrospectivos reportam o valor limitado da troca de nilotinibe para dasatinibe ou de dasatinibe para nilotinibe quando usados em terceira linha, com taxas de RC variando de 11% a 35% e sobrevida livre de eventos de 22% a 46% (Hocchaus *et al*, 2020; *apud* ¹. Ribeiro *et al* (2015), no Brasil, reportaram o caso de 25 pacientes com LMC em FC apresentando falha a 2 ITQs de 2ª geração para os quais a RCC foi de 13%, enquanto a SLP e a sobrevida livre de eventos foram de 54% e 22% respectivamente (*apud* ¹).

Assim sendo, não se vislumbram evidências que, na falha ao tratamento da LMC em FC com um ITQ de 2ª geração, deem apoio à substituição do ITQ que estava sendo usado por outro da mesma geração (nilotinibe por dasatinibe ou dasatinibe por nilotinibe), sendo baixa a probabilidade de alcançar uma resposta durável.

A associação de interferon e hidroxiureia é aventada por alguns como sendo uma alternativa à falha ou intolerância aos ITQs no tratamento da LMC, mas para essa alternativa não foram encontrados ensaios clínicos bem desenhados. Conforme já foi mencionado antes, esses fármacos eram as alternativas existentes no período que precedeu o surgimento dos ITQs, não encontrando mais respaldo após essa descoberta.

Na LMC em FC, o TMO / TMO alogênico ainda tem lugar no manejo de um pequeno número de pacientes com doença resistente ou intolerante a múltiplos ITQs, assim como para

pacientes que apresentam recuperação inadequada da hematopoese normal. De acordo com Jabbour *et al* (2020), o transplante alogênico de células-tronco continua sendo uma opção terapêutica importante para pacientes com LMC em FC que falharam em pelo menos 2 ITQs e para todos os pacientes em fase avançada da doença. Mesmo entre os pacientes mais idosos que têm uma recidiva citogenética pós-falha para todos os tratamentos, o TMO / TMO associado a um ITQ possibilita manter a sobrevida em longo prazo; no entanto, essa opção traz riscos de morbimortalidade, sendo uma opção mais viável apenas para pacientes mais jovens, com bom estado de desempenho e funções orgânicas, e que têm um doador adequado. Além disso, é um procedimento de custo elevado, com um preço estimado em US\$ 500.000 nos EUA ²⁴.

O TMO alogênico não está indicado para casos de LMC em CB, a menos que essa fase regreda, pelo efeito do tratamento farmacológico, a uma fase anterior (FA ou FC), enquanto uma possível evolução da CB para LMA ou LLA deve ser tratada como é preconizado para tais patologias ¹.

Nos casos de LMC com mutação T315I em FC e FA, o PCDT do Ministério da Saúde do Brasil preconiza que os pacientes podem ser tratados com interferon até que seja possível realizar o TMO alogênico. Neste caso, deverá ser utilizado, adicionalmente, tratamento quimioterápico com citarabina na dose de 10 mg/m² de 12/12 h ¹.

Assim sendo, nota-se que o tratamento da LMC após a falha ou intolerância aos ITQs de 2ª geração, em pacientes inelegíveis ao TMO, é uma necessidade médica não atendida.

2. Descrição da tecnologia sob avaliação: ponatinibe

O ponatinibe (Iclusig®) é o primeiro inibidor de tirosino-quinase de 3ª geração, tendo sido aprovado na indicação de tratamento de pacientes com LMC em FC que apresentaram refratariedade ou intolerância aos ITQs 2ª geração (nilotinibe e/ou dasatinibe), quando estes são utilizados em 1ª ou 2ª linhas de tratamento. O ponatinibe também pode ser utilizado LMC na FA e na CB e, ainda, em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda Filadélfia positivo ³⁰.

Ponatinibe é um potente inibidor de formas nativas e mutantes de BCR-ABL com elevada afinidade a esse oncogene, inclusive inibindo a atividade da TQ do ABL mutante para T315I (característica que não é observada nos ITQs de 1ª e 2ª gerações), portanto sendo indicado em linhas precoces de tratamento quando identificada essa mutação.

O ponatinibe recebeu a sua primeira aprovação regulatória em 2012, nos EUA. Durante a análise efetuada pelo FDA, o ponatinibe foi incluído no programa de avaliações prioritárias e aprovado em 14 de dezembro de 2012, três meses antes da data prevista para o final do processo, por ter sido percebido como eficaz e seguro no tratamento da LMC e da LLA Ph+, com significativas melhorias em relação aos tratamentos existentes. ⁵⁹

Logo em seguida, o ponatinibe foi aprovado na União Europeia em 2013, e atualmente está aprovado em mais de 30 países para o tratamento da LMC refratária e a LLA Ph+, além dos pacientes portadores da mutação T315I. ⁸

Em outubro de 2013, o FDA suspendeu temporariamente as vendas do ponatinibe devido à informes de eventos adversos de caráter arterial oclusivo (coágulos sanguíneos com grave estreitamento de vasos sanguíneos e risco à vida). Entretanto, dois meses depois (dezembro de 2013), essa restrição foi parcialmente suspensa com uma revisão das informações para prescrição do fármaco e, em 2016, o ponatinibe recebeu aprovação completa pelo FDA. A nova aprovação foi fundamentada na observação de que doses mais baixas de ponatinibe (de

45 mg/dia para 30 ou 15 mg/dia) reduziam o risco de eventos vaso-oclusivos sem prejudicar a eficácia terapêutica, na maioria dos pacientes. Além disso, foi destacado o papel da idade e de comorbidades prévias apresentadas pelos pacientes, que influenciam as taxas de eventos cardiovasculares ⁶⁰.

Atualmente, o ponatinibe não está indicado ou recomendado como 1ª linha de tratamento para pacientes recentemente diagnosticados com LMC em FC ^{30,33}.

2.1. Dados de registro de Iclusig® (ponatinibe) na ANVISA

A consulta ao site da ANVISA possibilitou identificar os seguintes dados do registro do ponatinibe no Brasil ⁶¹

Registro: nº 139000001

Marca: Iclusig®

Classe terapêutica: agentes antineoplásicos

Processo: 25351.750852/2018-20

Data do registro: 27/05/2019

Validade: maio de 2024

Princípio ativo: cloridrato de ponatinibe

Nome da empresa/detentor: Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda (21.896.000/0001-91)

Apresentações:

Registro	Apresentação	Hospitalar	Ativa
1390000010014	15 mg com rev fr plas pead opc x 30	N	SIM
1390000010022	45 mg com rev fr plas pead opc x 30	N	SIM

De acordo com a LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO publicada pela CMED em 11 de julho de 2022 ⁶², **Iclusig®** é citado sob a Classe Terapêutica “L1H1 - INIBIDORES PROTEÍNA KINASE ANTINEOPLÁSICOS, BCR-ABL”, com status de Medicamento Novo. Sob o aspecto dos possíveis benefícios fiscais, Iclusig® está classificado na Lista **negativa** de concessão de crédito tributário e, desta forma, os valores de PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo), com os seguintes preços, já considerados os impostos e a aplicação do CAP (coeficiente de ajuste de preços):

Tabela 6: Preços de Iclusig® (ponatinibe)

Condição	Iclusig® 15 mg		Iclusig® 45 mg	
	Frasco com 30	Por comprimido	Frasco com 30	Por comprimido
PMVG s/ impostos	R\$ 7.594,08	R\$ 253,14	R\$ 17.136,42	R\$ 571,21
PMVG 0%	R\$ 8.505,37	R\$ 283,51	R\$ 19.192,79	R\$ 639,76
PMVG 18%	R\$ 10.658,17	R\$ 355,27	R\$ 24.050,69	R\$ 801,69

Fonte: ⁶², 2022

Face às estimativas de um número relativamente pequeno de pacientes potencialmente elegíveis para tratamento no âmbito do SUS, acreditamos que Iclusig® poderá ser adquirido pelo Ministério da Saúde através da modalidade de compra centralizada e por importação direta do fabricante, o que poderá levar a economia significativa para o SUS e um melhor controle da utilização do produto.

A bula de Iclusig®, contendo informações completas, encontra-se no item 10- Anexo III:, deste PTC.

2.2. Informações para a utilização de ponatinibe

2.2.1 Posologia segundo dados da bula de Iclusig®

No tratamento da LMC em após a falha ou intolerância a um ITQ de 2ª geração, a dose inicial recomendada de ponatinibe é de 45 mg uma vez ao dia. O tratamento deve ser continuado enquanto o paciente não mostrar indícios de progressão da doença ou de toxicidade inaceitável.

A dose deve ser reduzida para 15 mg em pacientes com LMC que tenham atingido uma RCC, levando em consideração o risco cardiovascular, os eventos adversos durante a administração, o tempo para a RC e os níveis de transcrição de BCR-ABL. Se for efetuada redução da dose, recomenda-se monitoramento mais rigoroso da resposta.

Se não for alcançada a RHC em 90 dias, deve ser considerada a descontinuação do uso de ponatinibe.

2.2.2 Eficácia de ponatinibe segundo dados da bula de Iclusig®

Os textos a seguir (em itálico) foram extraídos da bula de Iclusig® aprovada pela ANVISA ⁶¹.

O ponatinibe demonstrou potente eficácia anti-leucêmica em pacientes pré-tratados intensamente com LMC ou Ph+ no estudo principal de Fase 2 denominado PACE (Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation), que foi conduzido em 449 indivíduos que eram resistentes ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe ou ainda, que desenvolveram a mutação T315I (Cortes et al, 2013 apud ⁶¹).

A casuística para LMC foi composta por 270 pacientes em FC, 85 em FA e 62 em CB.

- Ensaio PACE: eficácia de ponatinibe na LMC em Fase Crônica

No ensaio PACE, a idade média dos pacientes com LMC em FC foi de 60 anos e cerca de 40% tinham 65 anos ou mais. Desses, 93% já havia recebido mais que 2 ITQs e 60% mais que 3 ITQs antes de serem envolvidos no ensaio. Metade dos pacientes tinham mutações BCR-ABL1 e 24% apresentavam mutação T315I. O tempo médio de acompanhamento desses pacientes foi de 56,8 meses e a média de duração do tratamento com ponatinibe foi de 32,1 meses.

A SLP e SG em 12 meses foram 80% e 94%, respectivamente. Em 5 anos, a SLP (Sobrevida Livre de Progressão) e SG (Sobrevida Global) foram 53% e 73%, respectivamente. O tempo médio para RCC (Resposta Citogenética Completa) foi de 2,9 meses e o tempo médio para a RMM (Resposta Molecular Maior) foi de 5,5 meses. A duração média de RCC e RMM não foram alcançadas até o momento da publicação e 83% dos pacientes ainda estavam em RCC após 5 anos.

Em uma análise posterior (post hoc), a RC (Resposta Citogenética) e a RM (Resposta Molecular) em 3, 6 e 12 meses foram intimamente correlacionadas positivamente com SLP e SG. O alcance

da RC e a reduções precoces dos níveis de BCR-ABL foram associados com melhores índices de SLP e SG após 4 anos. As respostas mais profundas em todos os pontos de referência se correlacionaram com a obtenção de RM ao longo do tempo (Mueller et al, 2017; apud ⁶¹)

- Ensaio PACE: eficácia de ponatinibe na LMC em Fase Acelerada e em Crise Blástica

As idades média da população estudada para LMC em FA e CB foram de 60 e 53 anos, respectivamente. 21% dos pacientes com LMC em FA e 39% dos pacientes em CB apresentaram mutação T315I no início do estudo.

Para pacientes com LMC avançada, as respostas iniciais com ponatinibe foram rápidas e a duração da resposta foi semelhante à observada com os ITQs de 2ª geração utilizados em 2ª linha após imatinibe (Le Coutre et al, 2012; Saglio et al, 2010; apud ⁶¹). O acompanhamento médio para pacientes em FA foi de 32,3 meses e de 6,2 meses em CB. A duração média do tratamento foi de 19,4 e 2,9 meses, respectivamente. Em FA, 57% alcançaram RHC (Resposta Hematológica Completa) nos primeiros 6 meses, com tempo médio de 3 semanas, e duração mediana de 12,9 meses. Nos pacientes em CB, 31% atingiram a RHC nos primeiros 6 meses, com tempo mediano de 1 mês e duração mediana de 6 meses.

Dados do mundo real confirmam a alta eficácia do ponatinibe em pacientes em FC da LMC. Em um estudo observacional multicêntrico italiano, o ponatinibe mostrou respostas profundas e duráveis em pacientes com LMC intensamente pré-tratados. Dezesesseis de 49 pacientes (32,6%) obtiveram RM e quase todos a mantiveram durante o tratamento, apesar das reduções de dose (Luciano et al, 2017; apud ⁶¹).

Um estudo observacional retrospectivo de mundo real multicêntrico examinou a segurança e eficácia do ponatinibe em pacientes adultos com LMC resistentes ou intolerantes a pelo menos dois ITQs anteriores (ou portadores de uma mutação T315I) em qualquer fase da doença em hospitais franceses. Esse estudo, denominado PEARL, observou que em 48 pacientes com LMC em FC, foi obtida uma taxa de SG de 80,5% em 3 anos e uma RMM cumulativa de 81,8% em 18 meses, resultado semelhante ao ensaio PACE (⁵⁸, apud ⁶¹).

Nos EUA, os dados de utilização de ponatinibe do mundo real demonstraram que o ponatinibe é prescrito em todas as fases, linhas e mutações da LMC. Enquanto a maioria dos pacientes (66-79%) estavam em sua 3ª ou mais linhas de tratamento, uma proporção substancial de pacientes, especialmente em FA da LMC (34%), receberam ponatinibe em 2ª linha (Mauro et al, 2015; apud ⁶¹).

Na Bélgica, dados de eficácia e segurança do ponatinibe na prática clínica em 34 pacientes, sendo 21 com LMC em FC e 13 com LLA Ph+, resistentes ou intolerantes aos ITQs de 2ª geração ou com a mutação T315I, mostraram que a maioria dos pacientes obtiveram RM profundas. A mediana de duração do tratamento com ponatinibe foi 17,5 meses para os pacientes com LMC em FC. O uso de doses iniciais mais baixas do que as atualmente autorizadas (45 mg uma vez ao dia), e a modificação da dose permitiram um tratamento eficaz sem expor os pacientes a um alto risco de eventos adversos, como as complicações cardiovasculares (Devos et al, 2018; apud ⁶¹).

Atualmente, cerca de 50% dos pacientes com LMC em FC não atingem RCC quando recebem um ITQ de 2ª geração como tratamento de 2ª linha (Shah et al, 2010; Kantarjian et al, 2011; apud ⁶¹).

3. Revisão sistemática da literatura

O objetivo do presente PTC é o de analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso do ponatinibe na LMC como alternativa de tratamento após a falha ou intolerância a um ITQ de 2ª geração, em pacientes adultos.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICOT (População, Intervenção, Comparadores, Desfechos e Tipos de Estudo), conforme mostra a Tabela 7.

Tabela 7: Questão estruturada no formato PICOT

P – População	Pacientes adultos com LMC apresentando progressão ou intolerância aos ITQs de 2ª geração.
I – Intervenção	Ponatinibe
C – Comparador	Tratamento de suporte após a falha ou intolerância ao tratamento com um ITQ de 2ª geração
O – Desfecho (outcome)	Resposta Citogenética Completa / Parcial (RCC ou RCP), Resposta Molecular (RM), Resposta Hematológica (RH), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Sobrevida Global (SG) e desfechos de segurança
T – Tipo de Estudo	ECR, revisões sistemáticas e metanálises*

* Estudos observacionais e publicações *ad interim* foram incluídos à parte, quando se julgou que traziam informações que complementavam a revisão sistemática. Eles são apresentados ao longo deste PTC em capítulos específicos e/ou com clara menção às suas naturezas

Pergunta estruturada: *O uso do ponatinibe no tratamento de pacientes adultos com LMC, após falha de resposta ou intolerância aos ITQs de 2ª geração (nilotinibe ou dasatinibe), é eficaz, seguro e custo-efetivo?*

3.1. Desenvolvimento metodológico

3.1.1 Critérios e estratégias da busca por evidências

Para este PTC buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que analisaram o ponatinibe para tratamento da LMC na falha ou intolerância aos ITQs de 2ª geração, em pacientes adultos.

O horizonte de busca compreendeu todo o passado até o mês de agosto de 2021, selecionando as publicações em inglês, português ou espanhol. As buscas foram efetuadas nas bases de dados *The Cochrane Library*⁺⁺⁺, Pubmed⁺⁺⁺ e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)^{§§§}. Foram também empreendidas buscas complementares

⁺⁺⁺ www.thecochranelibrary.com

⁺⁺⁺ www.pubmed.gov

^{§§§} <https://lilacs.bvsalud.org/>

em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil e internacionais, além de instituições correlatas e suas bases de dados, a fim de complementar os dados necessários para esta revisão.

As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados e os números identificados de publicações localizadas na busca primária estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8: Estratégias de busca / keywords e números identificados de publicações

Base de dados	Estratégia de Busca	N
PubMed	<i>("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Chronic Myelogenous" OR "Leukemia, Chronic Myeloid" OR "Leukemia, Granulocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Chronic" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive" OR "Myelocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Chronic Myelocytic" OR "Leukemias, Chronic Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias, Chronic" OR "Myelogenous Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemias, Chronic" OR "Myelogenous Leukemia, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemia, Ph1 Positive" OR "Myelogenous Leukemias, Ph1-Positive" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myeloid" OR "Myeloid Leukemias, Chronic" OR "Myeloid Leukemia, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Ph1-Positive Myeloid" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Ph1 Positive" OR "Myeloid Leukemias, Ph1-Positive" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive" OR "Leukemia, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Leukemias, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive" OR "Myeloid Leukemias, Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Granulocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Granulocytic Leukemias, Chronic" OR "Leukemia, Chronic Granulocytic" OR "Leukemias, Chronic Granulocytic") AND ponatinib [Title/Abstract] OR iclusig [Title/Abstract] OR "AP24534" [Title/Abstract] OR "AP 24534" [Title/Abstract] OR ponatinib [Supplementary Concept] Filters: Full text, English, Portuguese, Spanish Sort by: Most Recent</i>	620
LILACS	<i>(chronic myeloid leukemia) AND "ponatinib" OR "iclusig" OR "AP24534" OR "AP 24534"</i>	0
The Cochrane Library	<i>(Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive) AND "ponatinib" OR "iclusig" OR "AP24534" OR "AP 24534"</i>	82

3.1.2 Seleção de publicações

Para as buscas, foram considerados estudos clínicos de Fases 2 ou 3, revisões sistemáticas da literatura e metanálises, independentemente do cegamento e randomização, além de estudos observacionais do tipo coorte que avaliaram pacientes com LMC em todas as fases, tratados anteriormente e com resistência e/ou intolerância aos ITQs de 2ª linha de tratamento disponíveis no Brasil, dasatinibe e/ou nilotinibe, conforme indicação em bula, independente da presença da mutação T315I.

Foram excluídos ensaios clínicos Fase 1 e outros tipos de estudos que não eram de interesse, como estudos *in vitro*, estudos em modelos animais, outros tipos de leucemia ou câncer, estudos onde o ponatinibe não estava sendo utilizado em monoterapia e publicações cujo foco fosse a avaliação de outros medicamentos, tendo ponatinibe como comparador. Também não foram considerados resultados que não trouxessem os textos completos.

Após a primeira identificação de publicações nas bases de dados, foram realizadas triagens progressivas para exclusão dos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, através da leitura dos títulos, após seleção, leitura dos resumos e após nova seleção, lidos na íntegra e selecionados os artigos para a extração dos dados. Foi também realizada uma busca manual de publicações complementares, tendo como base as referências que foram usadas para a elaboração dos artigos selecionados, quando se observou que poderiam conter informações ou detalhes de interesse para este PTC (não necessariamente incluídos na revisão sistemática).

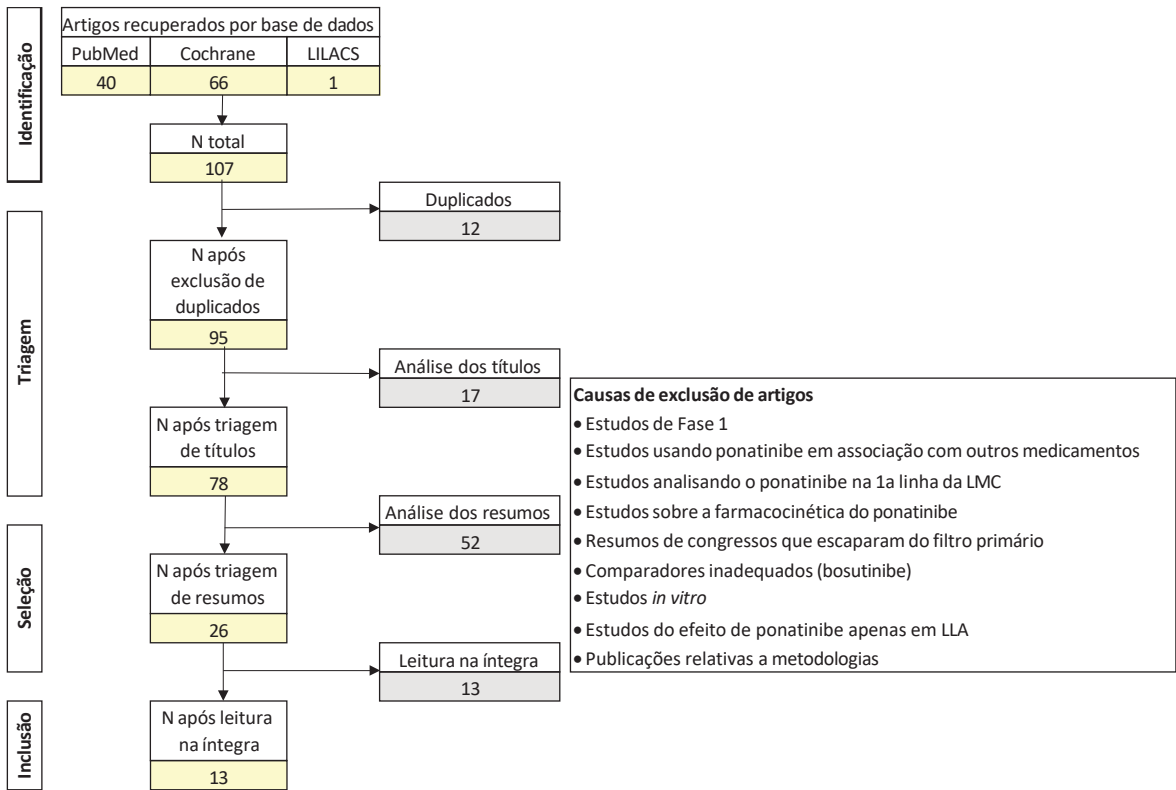
Os desfechos considerados de interesse para este PTC foram Resposta Citogenética Completa / Parcial (RCC ou RCP), Resposta Molecular (RM), Resposta Hematológica (RH), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Sobrevida Global (SG) e desfechos de segurança. As definições de tais desfechos foram descritas na Tabela 1 e na Tabela 2.

A seleção das publicações a incluir na revisão sistemática seguiu o fluxo apresentado na Figura 6

No total, 107 estudos foram identificados nas bases de dados pesquisadas, mas 12 foram excluídos por duplicidade. Dos 95 restantes, 17 foram excluídos em uma primeira triagem pela leitura dos títulos e 52 foram excluídos após a leitura dos resumos, por não estarem em conformidade com os critérios de elegibilidade. 26 publicações foram lidas na íntegra, levando à exclusão de mais 13 artigos, igualmente por não estar em conformidade com os critérios estabelecidos. Ao final deste processo, 13 publicações foram elencadas para descrição e extração de dados, que serão apresentados na sequência deste PTC.

A lista de publicações incluídas para a revisão sistemática é apresentada pela Tabela 9, contendo os autores, ano, nome do periódico e referência neste PTC. Na sequência, serão apresentados os resumos de cada publicação.

Figura 6: Fluxo PRISMA para a revisão sistemática do ponatinibe



Obs.: LLA = Leucemia Linfóide Aguda; LMC = Leucemia Mieloide Aguda; N = número

Tabela 9: Lista de estudos selecionados para a revisão sistemática

Nº	Autor (Ano) / NCT	Desenho do estudo	População	Resumo dos resultados (apenas LMC)
1	Cortes JE <i>et al</i> (2013) NCT 01207440	Ensaio PACE - publicação inicial Ensaio clínico de Fase 2; braço único; aberto; não comparativo; não randomizado; 66 centros; pacientes adultos (≥18 anos); LMC em todas as fases; resistentes ou intolerantes a dasatinibe ou nilotinibe, ou com mutação T315I <i>Endpoints</i> avaliados: • Primários: - o LMC em FC: RCM em 12 meses - o LMC em FA/CB: RHM em 6 meses • Secundários: - o LMC em FC: RHC - o LMC em FA/CB: RCC / RCP / RCM - o Todos os LMC: RMM, tempo para resposta, duração da resposta Estudo planejado para realizar um tempo total de acompanhamento de 5 anos (o estudo também avaliou pacientes com LLA Ph+, mas os dados deste diagnóstico não serão abordados aqui)	Dados na linha de base: • LMC em FC: - o 270 pacientes - o Idade (mediana): 60 (18-94) anos - o 47% do sexo feminino - o 93% com uso prévio de 2+ ITQs - o 57% com uso prévio de 3+ ITQs - o RCM ou + = 26% - o RMM = 3% • LMC em FA: - o 85 pacientes - o Idade (mediana): 60 (23-82) anos - o 56% do sexo feminino - o 94% com uso prévio de 2+ ITQs - o 55% com uso prévio de 3+ ITQs - o RHM ou + = 21% - o RCM ou + = 15% - o RMM = 3% • LMC em CB: - o 62 pacientes - o Idade (mediana): 53 (18-74) anos - o 40% do sexo feminino - o 97% com uso prévio de 2+ ITQs - o 60% com uso prévio de 3+ ITQs - o RHM ou + = 15% - o RCM ou + = 11% - o RMM = 2%	Mediana do tempo de acompanhamento (todos os pacientes): 15 meses Os resultados a seguir referem-se aos dados de 2 anos de acompanhamento Respostas em pacientes com LMC em FC: • RCM = 56%, sendo: - o 51% entre os pacientes que entraram no ensaio por resistência ou intolerância a dasatinibe/nilotinibe - o 70% entre aqueles que apresentavam a mutação T315I • RCC = 46%, sendo - o 27% entre aqueles que entraram no ensaio por resistência ou intolerância a dasatinibe / nilotinibe - o 56% daqueles que apresentavam a mutação T315I - o Tempo para atingir a RCC: 2,8 (1,6 - 11,3) meses - o 91% dos pacientes em RCC mantiveram a resposta durante 12 meses Respostas em pacientes com LMC em FA: • RHM = 55% • RCM = 36% Respostas em pacientes com LMC em CB: • RHM = 31% • RCM = 23% Desfechos de segurança: serão abordados no próximo resumo

2	Cortes JE <i>et al</i> (2018) NCT 01207440	Ensaio clínico PACE: resultados do período planejado de 5 anos O desenho do estudo e demais características já foram mencionados no item anterior	Mesma população do resumo anterior	Medianas do tempo de acompanhamento: • LMC em FC: 56,8 (0,1 - 73,1) meses • LMC em FA: 32,2 (3,6 - 71,8) meses • LMC em CB: 6,2 (0,1 - 66,4) meses Mediana da dose diária de ponatinibe: • LMC em FC: 27,2 (5 - 45) mg/dia • LMC em FA: 33,1 (6 - 45) mg/dia • LMC em CB: não determinada Medianas do tempo em tratamento com ponatinibe: • LMC em FC: 32,1 (0,1 - 73) meses • LMC em FA: 19,4 (0,5 - 71,3) meses • LMC em CB: 2,9 (0,03 - 39,3) meses Desfechos primários de eficácia na LMC em FC (% de pacientes atingindo / sustentando o desfecho em 5 anos): • RCM: 82% (74% - 88%) • RMM: 59% (49% - 68%) • SG: 73% (66% - 79%) • SLP: 53% (45% - 60%) Principais razões para descontinuação do ponatinibe: • Progressão da doença (FC 11%; FA 31%; CB 52%) • Eventos adversos (FC 21%; FA 12%; CB 15%) • Óbito (FC 3%; FA 6%; CB 11%) • Perda de eficácia (FC 6%; FA 7%; CB 2%) Eventos tromboembólicos (nº de pacientes com eventos / 100 pacientes-ano): • Eventos arteriais oclusivos: 14,1 (10,9 graves) • Eventos venosos oclusivos: 2,1 (1,8 graves)
---	---	---	---	--

3	Januzzi <i>et al</i> (2022) NCT 01207440	Análise retrospectiva de eventos arteriais oclusivos ao longo dos 5 anos do ensaio PACE por um comité independente de adjudicação Identificação nos registros dos pacientes envolvidos no ensaio PACE por busca orientada a 604 palavras-chave capazes de localizar eventos arteriais oclusivos, com foco em: - EAs cardiovasculares (IAM, AVC, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, trombose venosa etc.) - Eventos hemorrágicos - Outros EA graves a critério do comité Análise de casos por 5 especialistas académicos independentes (3 cardiologistas, 1 médico vascular e 1 neurologista vascular), utilizando critérios definidos em diretrizes de sociedades médicas	A população avaliada é a mesma do ensaio PACE (já apresentada nos itens anteriores)	Registros de EOAs (eventos arteriais oclusivos) para os 449 pacientes com LMC e LLA Ph+ do ensaio PACE em 5 anos: Total de EOAs: 12.224 eventos (pré-adjudicação) Principais EOAs em 5 anos por sistema orgânico: - Cardiovasculares: - Pré-adjudicação: 13% (44 graves / 449 pacientes) - Pós-adjudicação: 8% (37 graves / 449 pacientes) - Cerebrovasculares: - Pré-adjudicação: 9% (33 graves / 449 pacientes) - Pós-adjudicação: 6% (25 graves / 449 pacientes) - Vasculares periféricos: - Pré- adjudicação: 11% (38 graves / 449 pacientes) - Pós-adjudicação: 9% (34 graves / 449 pacientes)
4	Lipton JH <i>et al</i> (2015)	Revisão sistemática sobre o uso de ponatinibe após falha de ITQs de 2ª geração (dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe) no tratamento de 2ª linha da LMC em FC Envolveu ECRs, estudos de braço único estudos observacionais retrospectivos / prospectivos e resumos de sociedades médicas e congressos, publicados no período de 2002 a 2012 Desfechos analisados: taxas de resposta aos diversos ITQs de 2ª e 3ª geração	Foram incluídas 12 publicações que atenderam os critérios de seleção: 5 ensaios de braço único 7 estudos observacionais Total de pacientes envolvidos: 586 134 para ponatinibe 452 para os outros medicamentos) Tempo de <i>follow-up</i>: 9 a 49 meses	Respostas agrupadas: RR para RCC: - bosutinibe: 0,22 (IC95% 0,15 - 0,29) - dasatinibe: 0,24 (IC95%) 0,09 - 0,45) - nilotinibe: 0,26 (IC95% 0,21 - 0,32) - dasatinibe / nilotinibe: 0,25 (IC95% 0,18 - 0,32) - ponatinibe: 0,60 (IC95% 0,52 - 0,68) - ponatinibe exceto T315i: 0,52 (IC95% 0,41 - 0,62) RR para RCM: - bosutinibe: 0,29 (IC95% 0,21 - 0,38) - dasatinibe: ND

		Obs.: onde se lê dasatinibe / nilotinibe entenda-se que a publicação não distinguiu os efeitos de cada fármaco, agrupando as respostas apenas como ITQs de 2ª geração		• nilotinibe: 0,41 (IC95% 0,35 - 0,47) • dasatinibe / nilotinibe: 0,50 (IC95% 0,31 - 0,69) • ponatinibe: 0,70 (IC95% 0,62 - 0,77) • ponatinibe exceto T315I: 0,64 (IC95% 0,54 - 0,73)
5	Sanford <i>Det al</i> (2015) NCT 01746836	Ensaio clínico de fase 2; de braço único; aberto; unicêntrico nos EUA Objetivo: estimar a resposta ao ponatinibe utilizado em pacientes com LMC em FC que apresentam falha após tratamento após o uso de apenas 1 ITQ (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) <i>Endpoints</i> primários: • taxa de RCM (RCC + RCP) em 6 meses • desfechos de segurança	N = 5 (o recrutamento foi interrompido devido à suspensão temporária da licença do ponatinibe no ano 2013 e o estudo foi mantido apenas com essa população) Idade média 50 (42 - 74) anos Causas da conversão para o ponatinibe: • reversão da RCC (1 paciente) • ausência de RCC em 18 meses (2) • mutação T315I (1) • ausência de RCP em 12 meses (1) Usuários de imatinibe: 3 Usuários de dasatinibe: 2	• 4 pacientes atingiram o <i>endpoint</i> primário de RCC em 3 e 6 meses após início do ponatinibe • Resposta sustentada até o final do ensaio Respostas em 12 meses: • 1 paciente atingiu RM^{4,5} • 2 pacientes atingiram RMM • 1 paciente → significativa redução na transcrição (0,11%) • 1 paciente não apresentou RM significativa Melhores respostas em 22 meses (18 - 26): • 1 paciente atingiu RCP (dasatinibe no tratamento prévio) • 4 pacientes atingiram RM^{4,5} EAs de graus 3 e 4 (n de pacientes): • hipertensão (2); elevação de lipase (2), elevação de amilase (1), elevação da AST (2) / da ALT (2), trombocitopenia (1), neutropenia (1), carcinoma de células escamosas (1)
6	Tojo A <i>et al</i> (2017) NCT 01667133	Ensaio clínico de fase 1/2; aberto; de braço único; multicêntrico (9 centros no Japão); pacientes com LMC em FC (um grupo) ou com doença avançada (outro grupo, englobando LMC em FA, CB ou LLA Ph+), que se mostraram resistentes ou intolerantes a dasatinibe ou nilotinibe Pacientes com idade ≥18 anos; escore ECOG ≤2; expectativa de vida ≥3 meses; boas funções cardíaca, renal, hepática e pancreática	23 pacientes incluídos na fase 2 • 17 com LMC em FC • 2 com LMC em FA • 4 com LMC em CB Dados da população do ensaio de fase 2: • Grupo LMC em FC: • O Idade média (anos): 62	Resultados após 12 meses 17 pacientes com LMC em FC: • 65% atingiram RCM • 59% atingiram RCC • 6% atingiram RCP • 29% e 24% atingiram RM⁴ e RM^{4,5}, respectivamente • 81% (IC95% 52-94) atingiram SLP em 12 meses • 100% (IC95% 100-100) atingiram SG em 12 meses 18 pacientes com LMC avançada (FA, CB ou LLA Ph+):

		Ensaio de fase 1: definição de dose (<i>não será apresentado neste PTC por não haver importância para este fim</i>) Ensaio de fase 2: <i>endpoints</i> planejados - Primários: - Na LMC em FC: RCM em 12 meses - Na doença avançada: RHM em 6 meses - Secundários: - RHC, RMM, SLP e SG	O Sexo masculino: 65% O Raça asiática: 100% O T315I: 18%; 61% Grupo doença avançada (LMC em FA / CB ou LLA Ph+): O Idade média (anos): 60 O Sexo masculino: 50% O Raça asiática: 100% O T315I: 61%	44% atingiram e/ou sustentaram RCM 39% atingiram RCC 6% atingiram RCP 1% e 0% atingiram RM⁴ e RM^{4,5}, respectivamente - Mediana de SLP: 3,3 (0,3-17,3) meses - Mediana de SG: 10,2 (0,3-26,8) meses EAs em ≥20% dos pacientes: trombocitopenia, febre, hipertensão, neutropenia, elevação da lipase e rash) Interrupção do tratamento devido a EAs: 12% dos pacientes com LMC em-FC 11% dos pacientes com doença avançada
7	Shacham-Abulafia A <i>et al</i> (2018)	Estudo observacional retrospectivo; multicêntrico (Israel); avaliou pacientes com LMC tratados com ponatinibe Objetivo: caracterizar pacientes tratados com ponatinibe e identificar as melhores eficácia e segurança em condições de mundo real <i>Endpoints</i>: taxa global de resposta, sobrevida global	37 pacientes incluídos Mediana da idade: 43 anos (9-82) Sexo masculino: 72% N de pacientes por fase: - LMC em FC: 21 (57%) - LMC em FA: 6 (16%) - LMC em CB: 10 (27%) Uso prévio de ITQs (% de pacientes): 1 ITQ: 22% 2 ITQs: 27% 3 ITQs: 51%	Perfil mais frequente dos pacientes tratados: - Idade relativamente jovem (43 anos) - Falha de tratamento prévio a outros ITQs 26% apresentando mutação T315I Período de follow-up: 14 meses Taxa de resposta global ao ponatinibe: 85% 53% atingiram RCC 47% atingiram RMM Sobrevida Global: - Média geral: 36 meses (18-54) 55% mantiveram-se vivos em 4 anos Adversidades: 43% dos pacientes descontinuaram por progressão da doença - EAs (n): complicações vasculares (6); citopenia grave (2); outros (7)
8	Heiblig M <i>et al</i> (2018)	Estudo observacional retrospectivo; multicêntrico (França)	62 pacientes com LMC: 48 em FC 6 em FA	Pacientes com LMC em FC (% dos pacientes): - Tempo de <i>follow-up</i>: 26,5 (2-42) meses - SG:

	Avaliação do efeito de ponatinibe em pacientes com LMC após falha ou intolerância a pelo menos 2 ITQs ou por mutação T315I <i>Endpoints primários:</i> ● SG e RMM em pacientes com LMC em FC ● RHM em pacientes com LMC em FA e CB <i>Endpoints secundários:</i> ● Resposta clínica (RHC, RCM ou RCC) ● Desfechos de segurança	● 8 em CB 50% homens - Idade 60 (20-82) anos Comorbidades: ● 17% hipertensos ● 3% diabéticos ● 19 com dislipidemia ● 40% fumantes ativos ● 44% com alterações CV ● IMC 23,9 Kg/m² (17,8-42,9) Uso prévio de ITQs (% de pacientes): ● ≥2 ITQs na LMC: ○ FC: 27% ○ FA: 50% ○ CB: 38% ● ≥3 ITQs na LMC: ○ FC: 67% ○ FA: 50% ○ CB: 63%	○ 12 meses: 95,7% (90%-100%) ○ 36 meses: 81,5% (71%-94%) ● RCC em 6 meses: 64,8% ● RMM: ○ 6 meses: 66,7% (52%-83%) ○ 18 meses: 81,8% (69%-95%) ● Não respondedores: 26,1% ● EAs em pacientes LMC em FC: ○ Interrupção por toxicidade hematológica: 14,5% ○ EAs de graus 1/2: 40% Pacientes com LMC em FA: ● RMM: 33% em 40 meses ● SG: 42 meses (mediana) Pacientes com LMC em CB: ● RMM: 12,5% em 44 meses ● SG: 7,4 meses (mediana) ● EAs em pacientes LMC em FA e CB: ○ Hipertensão arterial: 46,8% ○ Eventos trombóticos: 11 pacientes ■ IAM (3, sendo 1 fatal) ■ AVC isquêmico (1) ■ AIT (1) ■ Isquemia aguda me membro inferior (1, fatal) ■ Doença arterial oclusiva periférica (2) ■ Trombose venosa profunda (3)
9 Breccia M <i>et al</i> (2018)	Estudo observacional e retrospectivo O objetivo deste estudo foi avaliar o uso do ponatinibe como tratamento na 2ª linha em	29 pacientes Idade: 54 (32-72) anos	Ponatinibe foi iniciado nas seguintes doses: ● 45 mg/dia em 59% dos pacientes ○ Dose posteriormente reduzida para 30 mg:

	pacientes com LMC em FC, em condições de mundo real Envolveu apenas pacientes do LMC em FC <i>Endpoints:</i> • RC e RM em 3, 6 e 12 meses • Desfechos de segurança	17 homens e 12 mulheres Tratamentos em 1ª linha: • Dasatinibe: 11 pacientes • Nilotinibe: 15 pacientes • Imatinibe: 3 pacientes Razões para o switch: • Resistência 2ª^{aria}: 49% • Resistência 1ª^{aria}: 38% • Intolerância ao nilotinibe: 2 pac • Intolerância ao dasatinibe: 1 pac • Mutação T315I: 7%	▪ 4 pacientes após atingir RC ▪ 2 pacientes por intolerância • 30 mg/dia em 38% dos pacientes ○ Dose reduzida para 15 mg após atingir RC • 15 mg/dia em 3% dos pacientes Tempo de follow-up: 12 (3-24) meses Respostas durante o follow-up: • RCP: 2 pacientes • RCC: 2 pacientes • RMM: 11 pacientes • RM⁴⁻⁵: 10 pacientes Incidência cumulativa: • 3 meses: 78,5% atingiram RM (BCR-ABL1 <10% IS) • 6 meses: 54% dos pacientes atingiram RMM • 12 meses: 32% atingiram RM^{4,5} 1 paciente apresentou progressão e não houve nenhum óbito EAs (n de pacientes): elevação da lipase (2), hipertensão (3), rash cutâneo (5), trombocitopenia grau 3 (5) e neutropenia grau 3 (3)
10 Caocci G <i>et al</i> (2019)	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico (Itália), Objetivo: de avaliar o risco de ocorrência de eventos arteriais oclusivos (EAOs) em pacientes com história prévia de doença cardiovascular sob tratamento de LMC com ponatinibe Comparações: • Pacientes com maior vs menor risco CV (método SCORE)	85 pacientes Idade: 53 (23-81 anos) 55% homens 37,7% com história de doenças CV Classe SCORE (% de pacientes): • Risco alto (>5%): 17,7% • Risco baixo/intermediário: 82,3%	Tempo de tratamento com ponatinibe: 28 (3-69) meses Incidência de EAOs em 60 meses: 25,7% ±7% Resultados a seguir em % de pacientes dos grupos Incidência de EAOs de acordo com a classe SCORE: • Risco alto (SCORE >5%): 74,3% ±19,7% • Risco baixo/intermediário (SCORE ≤5%): 15,2% ±6,2% • Diferença estatisticamente significativa (p<0,001) Incidência de EAOs de acordo com a idade: • ≥60 anos: 51,5% ±16,6% • < 60 anos: 16,9% ±6,9% (p=0,008)

		● Pacientes com vs sem profilaxia antitrombótica (aspirina 100 mg/dia e/ou outros antiagregantes plaquetários)		Estimativas de ausência de EAOs em 5 anos de ponatinibe de acordo com a profilaxia antitrombótica: ● Com profilaxia: 94,1% ±5,7% ● Sem profilaxia: 76,4% ±10,8% (p não significativo)
11	Devos T <i>et al</i> (2021) NCT 03678454	Estudo observacional prospectivo; multicêntrico (Bélgica); pacientes de idade ≥18 anos com LMC (todas as fases) ou LLA Ph+; tratados com ponatinibe Objetivo: avaliar os resultados de eficácia e segurança no tratamento da LMC e LLA Ph+ com ponatinibe em condições de mundo real na Bélgica, coletando dados de forma prospectiva durante 3 anos Englobou 20 centros na Bélgica; período de recrutamento de pacientes entre março de 2016 e março de 2019 Os dados de segurança englobam LMC e LLA Ph+, mas os dados de eficácia de ponatinibe na LLA Ph+ não serão apresentados neste PTC (não é a indicação solicitada)	33 pacientes LMC avaliados: ● LMC em FC: 30 pacientes ● LMC em FA: 1 paciente ● LMC em CB: 2 pacientes Idade: 58 (19-83) anos Sexo feminino: 36% Exposição prévia a ITQs (% pacientes): ● 1 ITQ: 9% ● 2 ITQs: 36% ● 3 ou + ITQs: 55% História de doença CV: 39% Causa do <i>switch</i> para ponatinibe: ● Intolerância ao ITQ em uso: 42% ● Progressão da doença: 18% ● Doença refratária: 27% ● Mutação T315I: 12% LLA Ph+: 17 pacientes	Resultados apenas dos pacientes com LMC: Tempo de acompanhamento: 449 (15-2.777) dias Dose de ponatinibe (% dos pacientes): ● 45 mg/dia: 70% (média geral durante o ensaio) ● 86% dos 10 primeiros pacientes ● 43% dos 10 últimos pacientes incluídos ● 30 mg/dia: 12% ● 15 mg/dia: 15% Melhores respostas ao tratamento (% dos pacientes): ● RMM: 58% ● RCC: 6% ● RMC: 3% ● Tempo para a melhor resposta: 151 (26-616) dias Resposta no 3º ano (% de pacientes): ● SG: 85,3% ● SLP: 81,6% EAs (em todos os pacientes LMC e LLA Ph+): ● Todas: 68% dos pacientes ● + frequentes (≥10% dos pacientes): rash e pele seca
12	Etienne G <i>et al</i> (2021)	Estudo observacional; ambispectivo; multicêntrico (França) Avaliou pacientes franceses egressos do estudo PACE Análise retrospectiva de dados até o final do PACE (2016) e prospectiva (PÓS-PACE) até atingir 2	21 pacientes incluídos Entre os 13 pacientes que completaram o período planejado: ● 3 apresentavam mutação T315I ● 2 apresentavam outras mutações	13 pacientes completaram o tempo PÓS-PACE previsto 8 pacientes interromperam o tratamento antes do final ● 7 por reações adversas ● 1 por falha do tratamento Respostas ao tratamento no final do estudo: ● RMM: 28,57% ● RM⁵: 9,52%

	anos de follow-up ou descontinuação do tratamento	<i>Endpoints</i> avaliados: • SLP e SG • Desfechos de segurança		• RCM: 19,05% (75% deles em RCC) • RHC: 42,86% Desfechos de segurança: • 42% dos pacientes relataram pelo menos 1 EA • 10 EAs severos (8 eventos arteriais oclusivos)
Cortes J et al (2021) NCT 02467270 13	Estudo OPTIC: ensaio clínico de fase 2, aberto, randomizado (1:1:1) entre 3 doses de ponatinibe (45, 30 e 15 mg/dia); prospectivo; multicêntrico em 16 países Pacientes com LMC em todas as fases Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança de ponatinibe com a comparação entre 3 opções de dose inicial (45, 30 ou 15 mg/dia) Permitida a redução de doses para até 10 mg/dia Separação em grupos por idade <60 ou ≥60 anos <i>Endpoint</i> primário: BCR-ABL1^{EL} ≤1% em 12 meses <i>Endpoints</i> secundários: • RM, RC, RH e SG • Desfechos de segurança	283 pacientes incluídos Doses de ponatinibe e população: • 45 mg/dia: 94 pacientes O Idade 46 (19-81) anos O 53% homens O 27% com mutação T315I • 30 mg/dia: 94 pacientes O Idade 51 (21-77) anos O 40% homens O 22% com mutação T315I • 15 mg/dia: 94 pacientes O Idade 49 (18-81) anos O 56% homens O 22% com mutação T315I 99% resistentes a ≥1 ITQ 55% haviam recebido ≥3 ITQs prévios 33% tinham pelo menos 1 fator de risco CV 134 pacientes (47,5%) mantiveram o ao final do estudo	<i>Endpoint</i> primário BCR-ABL1^{EL} ≤1% (% de pacientes no 12º mês) • 45 mg/dia: 44,1% (IC 98,3% 31,7% - 57,0%) • 30 mg/dia: 29,0% (IC 98,3% 18,4% - 41,6%) • 15 mg/dia: 23,1% (IC 98,3% 13,4% - 35,3%) % de pacientes que atingiu o <i>endpoint</i> 1^{ano}: • 6 meses de tratamento: - O 45 mg/dia: 40,9% - O 30 mg/dia: 29,0% - O 15 mg/dia: 20,9% • 12 meses de tratamento: - O 45 mg/dia: 51,5% - O 30 mg/dia: 35,5% - O 15 mg/dia: 25,3% • 24 meses de tratamento: - O 45 mg/dia: 55,9% - O 30 mg/dia: 37,6% - O 15 mg/dia: 33,0% SLP em 24 meses: • 45 mg/dia: 80% • 30 mg/dia: 76% • 15 mg/dia: 78% SG em 24 meses: >90% nas 3 coortes EAs: • 17 pacientes (6%) experimentaram algum EA	

			- o 45 mg/dia: 9 pacientes - o 30 mg/dia: 5 pacientes - o 15 mg/dia: 3 pacientes • EAs mais frequentes (% cumulativa de pacientes): - o Trombocitopenia (40%) - o Hipertensão arterial (28%) - o Neutropenia (26%) - o Cefaleia (18%) - o Anemia (19%) - o Elevação da lipase sérica (17%) • 4 óbitos associados a EAs
--	--	--	---

Legendas: AVC = Acidente Vascular Cerebral; AIT = Ataque Isquêmico Transitório; BCR-ABL1^{El} = proporção do gene de fusão BCR-ABL de acordo com a escala internacional; CB = Crise Blástica; EA = Evento Adverso; EAO = Evento Arterial Obstrutivo; FA = Fase Acelerada; FC = Fase Crônica; IAM = Infarto Agudo do Miocárdio; IMC = Índice de Massa Corporal; ITQ = Inibidor de Tirosina-Quinase; LLA = Leucemia Linfocítica Aguda; LMC = Leucemia Mieloide Crônica; n = número de pacientes; Ph+ = cromossomo Filadélfia positivo; RC = Resposta Citogenética; RCC = Resposta Citogenética Completa; RCM = Resposta Citogenética Maior; RH = Resposta Hematológica; RHC = Resposta Hematológica Completa; RHM = Resposta Hematológica Maior; RHP = Resposta Hematológica Parcial; RM = Resposta Molecular; RMC = Resposta Molecular Completa; RM⁴ = Resposta Molecular Log 4, RM^{4,5} = Resposta Molecular Log 4,5; RM⁵ = Resposta Molecular Log 5; RMM = Resposta Molecular Maior; SG = Sobrevida Global; SLP = Sobrevida Livre de Progressão;

Além dos artigos que foram selecionados para a revisão sistemática, foram incluídas mais 6 publicações que, embora não atendendo aos critérios de inclusão e exclusão definidos previamente, foram percebidos como importantes para complementar as informações fornecidas pelo Ensaio PACE. Todas essas publicações adicionadas como complementos estão claramente identificadas ao longo do texto pela frase “*Adendo Extra-Revisão*”, para deixar claro que a sua inclusão deve ser encarada não como parte da revisão sistemática por si, mas sim apenas como informação complementar. Os dados que foram publicados em periódicos *peer reviewed* foram também claramente explicitados no título do capítulo, para diferenciá-los das apresentações em congressos.

3.1.3 Extração, análise e apresentação das informações coletadas

Os dados coletados dos artigos científicos selecionados para esta revisão sistemática serão apresentados de forma descritiva e em tabelas e figuras, segundo a recomendação do Ministério da Saúde/CONITEC, expressa pela “Diretriz de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”⁶³.

3.2. Resumos e análises das publicações selecionadas

A seguir, serão apresentados resumos dos dados extraídos dos estudos selecionados.

O primeiro resumo apresentado irá agrupar sete publicações anuais e sequenciais de um mesmo estudo que avaliou o uso do ponatinibe no tratamento da LMC por um período de 5 anos de acompanhamento, referindo-se ao ensaio clínico pivotal denominado PACE. Embora algumas destas publicações refiram-se a trabalhos apresentados em congressos, há de se reconhecer que elas se complementam entre si com seus vários resultados intermediários, sendo a primeira e a última referência as principais fontes de dados agrupados, publicadas em periódicos *peer reviewed* de credibilidade incontestável.

Esse será o único resumo apresentado de forma agrupada. As demais publicações serão apresentadas em ordem cronológica de publicação, não considerando, nessa ordem, algum tipo de escala de importância.

3.2.1 Cortes JE et al: Ensaio clínico pivotal PACE (2013 – 2018)

O ensaio PACE (do acrônimo: **Ponatinib Ph+ All and CML Evaluation**) foi um ensaio clínico multicêntrico (66 centros em diversos países) que avaliou o uso do ponatinibe em pacientes adultos com LMC em todas as fases (FC, FA e CB) previamente tratados com dasatinibe ou nilotinibe, que se apresentavam com resistência ou intolerância a esses tratamentos ou, ainda, que tinham a mutação T315I.

Um total de seis publicações, entre 2013 e 2018, reportaram os resultados deste extenso ensaio clínico, ao longo de 5 anos de acompanhamento, sendo duas publicações em periódicos *peer reviewed* e quatro resumos de congressos, como segue:

- Cortes JE et al. (2013) *New Engl J Med*⁶⁴; e
- Cortes JE et al. (2018) *Blood*⁸

Entre estas duas publicações em periódicos *peer reviewed* de elevada reputação, foram apresentados os seguintes resultados *ad interim* (intermediários) na forma de resumos de congressos (todos citados como extra-revisão sistemática neste texto, por não atenderem aos critérios estabelecidos):

- Cortes JE et al (2015) *2015 ASCO Annual Meeting*⁶⁵
- Cortes JE et al (2016) *2016 ASCO Annual Meeting*⁶⁶

- Cortes JE *et al* (2016) 21st Congress of the European Hematology Association ⁶⁷
- Cortes JE *et al* (2017) 22nd Congress of the European Hematology Association ⁶⁸

Além destas publicações, outros dois artigos científicos (publicados em periódicos *peer reviewed*) adicionaram informações relevantes para o conhecimento sobre o uso do ponatinibe no tratamento da LMC na terapia de resgate após a falha a ITQs de 2ª geração em 2ª linha de tratamento (também citados como extra-revisão sistemática, por não atenderem aos critérios estabelecidos):

- Nicolini *et al* (2017) *Cancer* ⁶⁹: este estudo analisou retrospectivamente os dados do Ensaio PACE para comparar o tratamento com ponatinibe ao uso de TMO alogênico, em pacientes com LMC portadores da mutação T315I
- Breccia *et al* (2016) *Haematologica* ⁷⁰: esta publicação não atendeu aos critérios da revisão sistemática por tratar-se de uma carta ao editor, mas os autores realizaram uma análise post-hoc dos dados do ensaio PACE para avaliar os efeitos do ponatinibe sobre pacientes que foram tratados na 1ª linha da LMC não apenas com imatinibe, mas também com dasatinibe e nilotinibe (que em condições mais usuais são utilizados apenas em 2ª linha, após a falha do imatinibe).

Por último, é importante citar a recente publicação de Januzzi *et al* (2022) ⁷¹ (incluída na revisão sistemática) que realizou uma revisão das taxas de eventos vasculares oclusivos observados durante o ensaio PACE, com o apoio de um comitê independente de adjudicação, mostrando que as taxas desses eventos estavam superestimadas.

O ensaio PACE também avaliou a resposta ao tratamento com ponatinibe em pacientes com LLA (Leucemia Linfóide Aguda) Ph+. No entanto, estes dados não serão apresentados, em primeiro lugar porque esta seria uma segunda indicação do ponatinibe (sendo que as normas da CONITEC pedem que cada PTC esteja focado em uma única indicação), mas também porque não há interesse do fabricante em solicitar a inclusão de ponatinibe para esta indicação, no momento.

Antes de descrever os resultados de cada publicação, serão apresentados os dados relativos à metodologia e população avaliada.

3.2.1.1. Desenho do ensaio PACE

O ensaio PACE foi de ensaio clínico de Fase 2, de braço único, multicêntrico (66 centros em diversos países), não randomizado, aberto, que avaliou o uso do ponatinibe em pacientes adultos (≥18 anos) com LMC (todas as fases), previamente tratados com dasatinibe ou nilotinibe, que se apresentavam com resistência ou intolerância a esses tratamentos ou, ainda, que tinham a mutação T315I.

Foram analisados os seguintes desfechos:

- Primários:
 - o RCM (Resposta Citogenética Maior) em qualquer momento nos primeiros 12 meses para pacientes em FC da LMC, e
 - o RHM (Resposta Hematológica Maior) em qualquer momento nos primeiros 6 (seis) meses para pacientes na FA ou CB
- Secundários:
 - o Para todos os pacientes ao longo dos 5 anos:
 - RHM (Resposta Hematológica Maior)

- RCC (Resposta Citogenética Completa)
- RCP (Resposta Citogenética Parcial)
- RCC confirmada para pacientes com LMC em FA e CB

O Para todos os pacientes:

- RMM (Resposta Molecular Maior)
- Tempo para resposta
- Duração da resposta
- SLP (Sobrevida Livre de Progressão)
- SG (Sobrevida Global) e
- Dados de segurança.

Quanto ao acompanhamento:

- Os pacientes com LMC em FC foram avaliados a cada 3 (três) meses
- Os pacientes com LMC em FA ou CB foram avaliados ao final do 1º ciclo (28 dias, apenas para os desfechos RH [Resposta Hematológica] e RC [Resposta Citogenética]), ao final do 2º ciclo e posteriormente a cada 2 meses.

Os pacientes continuaram o tratamento até que ocorresse um dos seguintes eventos: i. a progressão da doença; ii. a apresentação de um EA (Evento Adverso) que demandasse a interrupção do tratamento; iii. a perda de seguimento do paciente; ou iv. por decisão dos investigadores.

3.2.1.2. População do ensaio PACE

Inicialmente, foram incluídos 449 pacientes, somando aqueles com LMC e LLA. Deste quantitativo, foram excluídos três com LMC em FC por terem histórico de mutação em T315I (que não havia sido identificada no início do estudo) e dois com LMC em FA, por não terem recebido anteriormente nilotinibe ou dasatinibe. Desta maneira, o número total de pacientes envolvidos 444, somando LMC e LLA.

Na linha de base (início do estudo), os dados essenciais dessa população são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 Cortes 2013-2018 (PACE): Características da população com LMC na linha de base

Características	LMC em FC n=270	LMC em FA n=85	LMC em CB n = 62
Idade – mediana (faixa) em anos	60 (18-94)	60 (23-82)	53 (18-74)
Idade ≥ 65 anos [n (%)]	101 (37%)	27 (32%)	14 (23%)
Sexo feminino (%)	47%	56%	40%
Uso prévio de 2 ou + ITQs [n (%)]	252 (93%)	80 (94%)	59 (95%)
Uso prévio de 3 ou + ITQs [n (%)]	161 (60%)	51 (60%)	37 (60%)
Número de ITQs usados previamente [n (%)] ^a			
1	19 (7%)	5 (6%)	3 (5%)
2	98 (36%)	33 (39%)	22 (35%)
3	141 (52%)	44 (52%)	34 (55%)
4	12 (4%)	3 (4%)	3 (5%)
Duração dos tratamentos prévios, mediana (faixa de tempo) em anos ^b	5,4 (0,4–13,3)	5,1 (0,3-12,1)	2,0 (0,1-11,6)

Resistência a dasatinibe ou nilotinibe [n (%)] ^c	214 (84%)	74 (92%)	59 (97%)
Intolerância a dasatinibe ou nilotinibe [n (%)] ^d	40 (16%)	6 (8%)	2 (3%)
Status citogenético [n (%)]			
RCC ^e	0	1 (1%)	3 (5%)
RCP ^f	53 (20%)	1 (1%)	3 (5%)
RC inferior à parcial	215 (80%)	80 (94%)	51 (82%)
Dados em falta ou <20 metáfases examinadas	2 (1%)	3 (4%)	5 (8%)
Melhores respostas ao último tratamento com dasatinibe ou nilotinibe [n (%)]			
RHM ou melhor (RCP, RCC e RMM)	NA	21%	15%
RCM ou melhor (RHM, RCC e RMM)	26%	15%	11%
RMM	3%	3%	2%
Mutação T315I (% dos pacientes)	24%	21%	39%

Obs.: CB = Crise Blástica; FA = Fase Acelerada; FC = Fase Crônica; ITQ = Inibidor de Tirosino-Quinase; LMC = Leucemia Mieloide Crônica; NA = não se aplica; RCC = Resposta Citogenética Completa; RCM = Resposta Citogenética Maior; RHM = Resposta Hematológica Maior; RMM = Resposta Molecular Maior. O número de pacientes com LLA Ph+ não foi apresentado, pois essa leucemia não está sendo considerada para este pedido de avaliação da CONITEC.

a – os ITQs aprovados nos países de realização deste estudo englobaram imatinibe, nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe. Alguns casos envolveram também ITQs em fases experimentais

b - Para serem elegíveis, pacientes com EAs intoleráveis deveriam apresentar a doença ativa (p.ex., pacientes com LMC em FC não poderiam apresentar RCC, ou RHM na LMC em FA ou CB)

c – pacientes com resistência a um ITQ e intolerância ao outro foram englobados como resistentes

d – os pacientes poderiam apresentar resistência ou intolerância a outro ITQ além dos citados

e – pacientes classificados como RCC na linha de base foram considerados como não RCC durante o estudo

f – pacientes que apresentavam RCP na linha de base e que atingiram RCC durante o estudo, foram considerados como sendo RCM

Fonte: ⁸

Em complementação, uma análise detalhada mostra que esses pacientes se distribuíram da seguinte forma no estudo:

- 203 pacientes de LMC em FC com resistência/intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe;
- 64 pacientes de LMC em FC e mutação T315I;
- 65 pacientes de LMC em FA com resistência/intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe;
- 18 pacientes de LMC em FA e mutação em T315I;
- 48 pacientes de LMC em CB ou LLA Ph+ com resistência/intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe;
- 46 pacientes com LMC em CB ou LLA Ph+ e mutação em T315I (dados suprimidos do restante do texto, por não se tratar da indicação almejada).

A seguir, serão relatados os resultados apresentados por cada publicação, na sequência temporal em que foram disponibilizados. Reforçamos que, além dos dois artigos publicados em periódicos *peer reviewed* (2013 e 2018), serão apresentados sucintamente os principais dados apresentados em congressos que ocorreram *ad interim* entre estas publicações; a inclusão destes resumos de congressos não tem a intenção de contrariar os critérios da revisão sistemática, mas apenas oferecer informações complementares, que não

substituem os dados do ensaio pivotal PACE em seu todo, na forma como foi publicado e é apresentado neste PTC em dois artigos completos.

3.2.1.3. Cortes JE *et al.* (2013) *New Engl J Med* (artigo *peer reviewed*)

A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias ⁶⁴

Os resultados iniciais da avaliação de eficácia, com dois anos após o início do ensaio, foram divulgados em 2013 por esta publicação. Do número total de pacientes com LMC em FC tratados com ponatinibe, 56% atingiram o desfecho primário de RCC. A avaliação do grupo de pacientes que apresentava resistência ou intolerância a dasatinibe ou nilotinibe mostrou que essa resposta foi alcançada em 51% dos tratados e em 70% dos pacientes com mutação em T315I.

As medianas do tempo de acompanhamento nesta fase do estudo para os pacientes com LMC foram 15 (0,1–25) meses para os pacientes em FC, 16 (3,6–25) em FA e 6 (0,1–21) em CB.

O tempo médio para atingir a RCC foi de 2,8 meses (variando de 1,6 a 11,3), e a duração do tratamento variou entre 1 dia e 19,4 meses ou mais (média não alcançada). As taxas de SLP e SG em 12 meses foram de 80% e 94%, respectivamente.

Dos pacientes que alcançaram RCC, a taxa de resposta sustentada em pelo menos 12 meses foi de 91%. Outros resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 Cortes (2013) PACE 2 anos: resultados de eficácia na LMC em FC

Desfecho	Pacientes com LCM		
	Resistentes a dasatinibe ou nilotinibe (n=203)	Mutação T315I (n=64)	Todos os grupos (n=267)
Resposta Citogenética Maior (desfecho primário)	51%	70%	56%
Resposta Citogenética Completa	40%	66%	46%
Resposta Hematológica Completa	95%	91%	94%
Resposta Molecular Maior	27%	56%	34%
Resposta Molecular Profunda	12%	23%	15%

Para os pacientes com LMC em FA, os resultados deste estudo mostram que:

- 55% atingiram o desfecho primário de RHM, dos quais 57% eram resistentes / intolerantes a dasatinibe ou nilotinibe na linha de base e 50% apresentavam mutação T315I.
- A mediana do tempo para atingir a RHM foi de 3 (variando entre 2-25) semanas, com uma mediana de duração de tratamento de 12 meses (1-21)
- 48% dos pacientes tiveram a RHM sustentada por 12 meses
- A mediana do tempo para atingir a RCM foi de 3,7 (0,8-9,7) meses
- 73% dos pacientes sustentaram a RCM por 12 meses

- As taxas de SLP e SG em 12 meses foram de 55% e 84%, respectivamente.
- Foi detectado que pacientes que utilizaram menos ITQ e com mutações em BCR-ABL, incluindo a T315I, tiveram respostas melhores.

Dos pacientes com LMC em CB, os resultados foram:

- 31% atingiram o desfecho primário de RHM, dos quais 32% eram resistentes / intolerantes a dasatinibe ou nilotinibe e 29% apresentavam mutação T315I.
- A mediana do tempo para alcançar a RHM foi de 4,1 semanas (1,7-16,1), com uma mediana de duração de 5 meses (1-20),
- 42% dos pacientes sustentaram a RHM por 12 meses
- A mediana do tempo para atingir a RCM foi de 1,9 meses (0,9-5,5)
- 66% dos pacientes sustentaram a RCM por 12 meses de 66%.
- As taxas de SLP e SG em 12 meses foram 19% e 29%, respectivamente.

As análises de subgrupos apontaram que pacientes que receberam anteriormente pelo menos um ITQ, os mais jovens, e aqueles com menor intervalo temporal entre diagnóstico e seleção no estudo, mostraram tendência em obter taxas maiores de respostas. Por outro lado, a mutação em T315I não foi associado como fator preditivo para RCC.

Os eventos adversos relatados neste estudo são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 Cortes (2013) PACE 2 anos: Eventos adversos relatados (apenas LMC)

Evento adverso	LMC em FC (N=270)		LMC em FA (N=85)		LMC em CB (N=62)	
	Todos os graus	Graus 3-4	Todos os graus	Graus 3-4	Todos os graus	Graus 3-4
Eventos não-hematológicos – n (%)						
Rash†	107 (40)	10 (4)	25 (29)	3 (4)	15 (24)	2 (3)
Pele seca	104 (39)	5 (2)	21 (25)	1 (1)	10 (16)	1 (2)
Dor abdominal	74 (27)	20 (7)	15 (18)	4 (5)	6 (10)	1 (2)
Cefaleia	63 (23)	5 (2)	10 (12)	0	7 (11)	1 (2)
Elevação da lipase	57 (21)	27 (10)	12 (14)	11 (13)	8 (13)	7 (11)
Fadiga	51 (19)	4 (1)	17 (20)	1 (1)	7 (11)	2 (3)
Constipação	53 (20)	3 (1)	11 (13)	1 (1)	3 (5)	0
Mialgia	46 (17)	3 (1)	16 (19)	0	7 (11)	0
Artralgia	45 (17)	6 (2)	16 (19)	1 (1)	8 (13)	0
Náusea	38 (14)	1 (<1)	9 (11)	0	12 (19)	0
Elevação da AST	31 (11)	9 (3)	10 (12)	2 (2)	5 (8)	2 (3)
Pancreatite	19 (7)	17 (6)	7 (8)	5 (6)	3 (5)	2 (3)
Hipertensão	25 (9)	6 (2)	6 (7)	3 (4)	1 (2)	1 (2)
Elevação da ALT	24 (9)	5 (2)	8 (9)	3 (4)	4 (6)	1 (2)
Elevação da amilase	16 (6)	4 (1)	6 (7)	3 (4)	3 (5)	2 (3)
Elevação da γ -GT	11 (4)	4 (1)	7 (8)	2 (2)	2 (3)	1 (2)

Dispneia	13 (5)	4 (1)	6 (7)	0	4 (6)	1 (2)
Insuficiência cardíaca	3 (1)	2 (<1)	1 (1)	1 (1)	2 (3)	2 (3)
Eventos hematológicos – n (%)						
Trombocitopenia	111 (41)	86 (32)	36 (42)	28 (33)	17 (27)	16 (26)
Neutropenia	44 (16)	38 (14)	22 (26)	22 (26)	14 (23)	11 (18)
Anemia	27 (10)	15 (6)	14 (16)	8 (9)	14 (23)	13 (21)
Leucopenia	11 (4)	7 (3)	7 (8)	5 (6)	0	0
Pancitopenia	2 (1)	2 (1)	3 (4)	2 (2)	3 (5)	3 (5)
Neutropenia febril	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	2 (2)	2 (3)	2 (3)

Uma vez que esta foi a primeira publicação do ensaio clínico PACE, cumpre apresentar o *status* da população de pacientes analisada no momento da avaliação dos primeiros 2 anos, conforme segue na Tabela 13.

Tabela 13 Cortes (2013) PACE 2 anos: Status dos pacientes na avaliação após 2 anos

Status do tratamento	LMC em FC (N = 270)	LMC em FA (N = 85)	LMC em CB (N = 62)
Continuaram a receber o tratamento – n (%)	171 (63)	45 (53)	5 (8)
Descontinuação do tratamento, pelos motivos que seguem abaixo – n (%)			
Progressão da doença	20 (7)	18 (21)	31 (50)
Eventos adversos ^a	35 (13)	9 (11)	10 (16)
Óbito ^b	5 (2)	2 (2)	6 (10)
Desistência voluntária	14 (5)	0	3 (5)
Descontinuação por transplante	5 (2)	6 (7)	6 (10)
Perda da eficácia	11 (4)	3 (4)	0
Interrupção por decisão do médico	8 (3)	2 (2)	1 (2)
Descumprimento do protocolo	1 (<1)	0	0

Obs.:

a = os eventos adversos que levam à descontinuação em mais de 1 paciente foram trombocitopenia em 18 pacientes (4,0%), síndrome mielodisplásica em 2 (0,4%), sepse em 2 (0,4%), pneumonia em 2 (0,4%), infarto cerebral em 2 (0,4%) e insuficiência cardíaca em 2 (0,4%);

b = quatro óbitos de pacientes com LMC foram avaliadas pelos investigadores como possível ou provavelmente relacionadas ao ponatinibe: um paciente em FC por pneumonia; um paciente em FC por infarto agudo do miocárdio; um paciente em FA por pneumonia fúngica; um paciente em CB por insuficiência cardíaca.

3.2.1.4. Cortes JE *et al* (2015) 2015 ASCO Annual Meeting (*adendo extra-revisão*)

Efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients in the PACE trial: 3-year results. ⁶⁵

Conforme foi mencionado anteriormente, algumas publicações serão adicionadas a este PTC para complementar os dados do Ensaio PACE, como é o caso desta. Por ser um resumo de congresso, esta publicação não havia sido incluída na seleção inicial, mas ela apresenta

dados sobre o período intermediário entre as publicações em periódicos *peer reviewed*, fornecendo dados que permitem um acompanhamento da evolução do estudo e entregam novos *insights* ao leitor. Este resumo de congresso se refere aos resultados de três anos do ensaio PACE, no qual 45% dos pacientes com LMC em FC permaneciam em tratamento com ponatinibe, sendo que 59% haviam atingido RCM e 39% RMM (22% com RM^{4,5}).

Nos pacientes em FC, a manutenção de RCM em 3 anos, a SLP e a SG foram, respectivamente, 83%, 61% e 82%. Nos pacientes em FA e CB, a SG em 3 anos foi de 59% e 9%, respectivamente.

A mediana do tempo de acompanhamento foi calculada como sendo de 34,2 (0,1-48,6) meses para os pacientes com LMC em FC.

As principais causas para a descontinuação do tratamento dos pacientes LMC em FC foram: progressão da doença (9% dos pacientes) e eventos adversos (17%).

Os eventos adversos que se manifestaram em mais de 30% dos pacientes foram trombocitopenia, dor abdominal, rash, constipação, cefaleia, pele seca e fadiga. Os EA graves incluíram eventos cardiovasculares (8%), cerebrovasculares (6%) e vasculares periféricos (6%). Eventos tromboembólicos foram observados em 5% dos pacientes, sendo 4% de caráter grave.

De 99 pacientes que manifestaram EAs graves, 42 permaneceram no ensaio PACE (32 deles ainda no estado de RCM).

3.2.1.5. Cortes JE *et al* (2016) 2016 ASCO Annual Meeting (*adendo extra-revisão*)

*4-Year Results from the Pivotal Phase 2 PACE Trial: Efficacy and Safety in Heavily Pretreated Leukemia Patients*⁶⁶

Nesta apresentação dos resultados de quatro anos do ensaio PACE, do grupo de 267 pacientes incluídos, 110 (41%) com LMC em FC permaneciam em tratamento com ponatinibe, sendo que a dose diária de ponatinibe havia sido reduzida de 45 mg para 15 mg/dia em 75% deles, devido à orientação no sentido de reduzir a dose para minimizar os riscos de eventos adversos tromboembólicos.

Conforme apresentado na Tabela 14, 59% desses pacientes haviam atingido RCC (dos quais 55% eram resistentes ou intolerantes ao tratamento de 2ª linha e 72% apresentavam a mutação T315I), além de 39% apresentando RMM.

Durante os 4 anos, os percentuais estimados para RCC, RMM, SLP e SG foram 82%, 61%, 56% e 77%, respectivamente.

Tabela 14 Cortes (2016) PACE 4 anos: Respostas ao tratamento na LMC em FC

Resposta	Todos (n=267)	Resistentes / intolerantes a dasatinibe / nilotinibe (n=203)	Mutação T315I
RCM	59%	55%	72%
RCC	54%	48%	70%
RMM	39%	34%	58%
RM ⁴	29%	24%	44%
RM ^{4,5}	23%	19%	36%

Os EAs mais comuns foram erupção cutânea (47%), dor abdominal (46%), trombocitopenia (45%), dor de cabeça (43%), constipação (41%) e pele seca (41%). A incidência cumulativa de EAs aumentou ao longo do tempo para 29%. A incidência de novos EAs graves ajustada pela exposição diminuiu de 15,3 para 8,1/100 pacientes-ano entre os anos 1 e 4. EAs de grau 5 ocorreram em 3 pacientes.

3.2.1.6. Cortes JE *et al* (2016) 21st Congress of the European Hematology Association (*adendo extra-revisão*)

*Long-term efficacy and safety in heavily pretreated leukemia patients: 4-year results from the pivotal phase 2 PACE trial*⁶⁷

Este é um outro resumo de congresso relativo aos dados de 4 anos do ensaio PACE. Assim sendo, a maioria dos dados apresentados no resumo anterior deste PTC já haviam sido mencionados. Podem ser adicionados os seguintes resultados a respeito desta publicação:

- Para pacientes com LMC em FA, a SG em 4 anos foi estimada em 51%
- Para pacientes com LMC em CB, a mediana de SG em 4 anos foi estimada em 6,9 meses (IC95% 5,0 – 9,2)
- Aproximadamente 2 anos após a dose diária de 45 mg de ponatinibe ter sido reduzida para 30 ou 15 mg/dia, estimou-se que 87% e 74% dos pacientes com LMC em FC haviam se mantido em RCM e RMM, respectivamente.

A Tabela 15 foi apresentada neste resumo, contendo uma importante análise cumulativa de respostas ao tratamento em pacientes com LMC em FC, desde o 1º até o 4º ano de tratamento com ponatinibe.

Tabela 15 Cortes (2016) PACE 4 anos: Porcentagem cumulativa de respostas na LMC em FC

Ano	RCM	RCC	RMM / RM ^{4,5}
1	55%	51%	30% / 9%
2	58%	53%	36% / 16%
3	59%	53%	39% / 22%
4	59%	54%	39% / 23%

Obs.: n = 267; RCM = resposta citogenética maior; RCC = resposta citogenética completa; RMM = resposta molecular maior; RM^{4,5} = resposta molecular profunda (4,5 Log, atingindo níveis de BCR-ABL1^{EI} ≤ 0,0032% em relação ao nível basal)

3.2.1.7. Cortes JE *et al* (2017) 22nd Congress of the European Hematology Association (*adendo extra-revisão*)

*5-year results from the pivotal phase 2 ponatinib PACE trial: efficacy, safety and landmark analysis in heavily pretreated patients (PTS) with chronic-phase myeloid leukemia (CP-CML)*⁶⁸

Este trabalho foi apresentado em junho de 2017 com os primeiros dados do momento do final do ensaio PACE (outubro de 2016), que na sequência seriam publicados em um periódico *peer reviewed* (ver o próximo resumo).

A análise de eficácia envolveu 267 pacientes com LMC em FC e ao final do estudo 99 pacientes ainda estavam sob acompanhamento. Entre esses pacientes, o menor tempo de acompanhamento foi de 52 meses. 78% deles estavam utilizando a dose de 15 mg/dia de

ponatinibe.

Para os pacientes com LMC em FC, as taxas acumuladas de resposta foram 60% para RCM, 54% para RCC, 40% para RMM e 24% para RM^{4,5}. As taxas de SLP e SG em 5 anos foram de 49% e 77%, respectivamente, estimadas pelas curvas de Kaplan-Meier. A Tabela 16 mostra como a resposta, em termos dos níveis atingidos de BCR-ABL1, afetaram a SLP e a OS, com as respostas moleculares mais profundas obtidas nos pacientes que atingiam RM^{4,5} ao longo do tempo.

Tabela 16 Cortes (2017) PACE 4 anos: SLP e SG estimadas pelo BCR-ABL1

Marcos temporais	Resposta BCR-ABL1	n	SLP	p*	n	SG	p*
3 meses	≤0,1%	32	97%	-	33	97%	-
	>0,1 – 1%	47	57%	0,32	48	85%	54
	>1% - 10%	51	56%	0,005	55	80%	0,1
	>10%	82	51%	0,0003	94	78%	0,12
				Geral 0,0011			Geral 0,27
6 meses	≤0,1%	57	83%	-	61	93%	-
	>0,1 – 1%	42	53%	0,011	44	83%	0,21
	>1% - 10%	30	59%	0,004	32	90%	0,18
	>10%	57	50%	<0,0001	74	78%	0,0017
				Geral 0,0001			Geral 0,0099
12 meses	≤0,1%	61	81%	-	63	97%	-
	>0,1 – 1%	25	59%	0,0086	27	85%	0,014
	>1% - 10%	19	66%	0,0092	22	95%	0,058
	>10%	41	52%	<0,0001	50	80%	0,0001
				Geral 0,0011			Geral 0,0014

* calculado em todo o tempo pós-marcos e não ajustado para várias comparações

Obs.: SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global

3.2.1.8. Cortes JE et al (2018) Blood (artigo peer reviewed)

*Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial*⁸

Este artigo publicado no periódico *Blood*, especializado em hematologia clínica, refere-se à avaliação final planejada para o ensaio PACE, contendo os dados acumulados da população de pacientes envolvida durante 5 anos de acompanhamento contínuo sobre o uso de ponatinibe no tratamento da LMC após falha ou intolerância a ITQs de 2ª geração (e LLA, que não serão apresentados neste texto, pois esta indicação não é pretendida por este PTC).

A Tabela 17 apresenta os dados na linha de base e os principais resultados acumulados do ensaio PACE por ocasião da última avaliação dos pacientes envolvidos. Nessa tabela, em caráter excepcional, são apresentados também os resultados obtidos com os pacientes LLA Ph+, apenas com o objetivo de dar melhor visão da totalização (última coluna à direita da tabela) e facilitar as análises dos efeitos globais do ponatinibe na LMC e na LLA Ph+ (particularmente para os desfechos de segurança), embora a indicação de tratamento da LLA Ph+ não seja buscada por este parecer, como já foi mencionado.

Tabela 17 Cortes (2018) PACE 5 anos: Dados na linha de base e no final do ensaio

	LMCem FC n = 270	LMCem FA n = 85	LMCem CB n = 62	LLA Ph+ n = 32	Total ^a N = 449
Características na linha de base					
Mediana da idade em anos (intervalo)	60 (18-94)	60 (23-82)	53 (18-74)	62 (20-80)	59 (18-94)
Sexo feminino, n (%)	126 (47)	48 (56)	25 (40)	12 (38)	211 (47)
Uso prévio de ITQs (%) ^b					
2 ITQs	251 (93)	80 (94)	60 (97)	26 (81)	417 (93)
3 ITQs	154 (57)	47 (55)	37 (60)	12 (38)	250 (56)
Mediana do tempo de uso anterior dos ITQs, anos (intervalo)	5.4 (0.4-13.3)	5.1 (0.3-12.1)	2.0 (0.1-11.6)	1.2 (0.1-8.2)	4.6 (0.1-13.3)
Resistência ou intolerância a dasatinibe ou nilotinibe, n (%)					
Resistência	215 (80)	74 (87)	59 (95)	27 (84)	375 (84)
Intolerância	39 (14)	6 (7)	2 (3)	2 (6)	49 (11)
Ambas (resistência e intolerância)	52 (19)	11 (13)	13 (21)	5 (16)	81 (18)
Mutações, n (%) ^c					
Nenhuma mutação detectada	138 (51)	40 (47)	17 (27)	3 (9)	198 (44)
BCR-ABL1 T315I	64 (24)	18 (21)	24 (39)	22 (69)	128 (29)
Melhores respostas observadas ao último tratamento contendo dasatinibe ou nilotinibe, n (%) ^d					
RHM ou superior ^e	ND	17 (21)	9 (15)	13 (43)	ND
RCM ou superior ^f	66 (26)	12 (15)	7 (11)	8 (27)	ND
RMM	8 (3)	2 (3)	1 (2)	5 (17)	ND
Dados dos pacientes ao final do estudo					
Mediana da duração do tratamento, meses (intervalo)	32.1 (0.1-73.0)	19.4 (0.5-71.3)	2.9 (0.03-59.1)	2.7 (0.1-39.3)	16.7 (0.03-73.0)
Mediana do tempo de acompanhamento, meses (intervalo)	56.8 (0.1-73.1)	32.3 (3.6-71.8)	6.2 (0.1-66.4)	5.4 (0.1-59.6)	37.3 (0.1-73.1)
Mediana da intensidade da dose, mg/dia (intervalo)	27.2 (5-45)	33.1 (6-45)	ND	0	ND

Causas primárias para a descontinuação do tratamento, n (%)						
Progressão da doença	29 (11)	26 (31)	32 (52)	18 (56)	105 (23)	
Eventos adversos	57 (21)	10 (12)	9 (15)	3 (9)	79 (18)	
Pedido do paciente	31 (11)	7 (8)	3 (5)	1 (3)	42 (9)	
Perda da eficácia	15 (6)	6 (7)	1 (2)	4 (13)	26 (6)	
Óbito ^g	9 (3)	5 (6)	7 (11)	5 (16)	26 (6)	
Decisão do investigador	11 (4)	5 (6)	1 (2)	0	17 (4)	
Perda do acompanhamento	0	3 (4)	0	0	3 (0,1)	
Falta de adesão ao tratamento	3 (1)	1 (1)	0	0	4 (0,1)	
Violação do protocolo	2 (0,1)	0	0	0	2 (0,1)	
Encerramento do estudo ^h	90 (33)	14 (16)	3 (5)	0	107 (24)	
Outras ^{h, i}	14 (5)	7 (8)	6 (10)	1 (3)	28 (6)	

Obs.: LLA = leucemia linfoblástica aguda; FA = fase acelerada; CB = crise blástica; RCC = resposta citogenética completa; LMC = leucemia mieloide crônica; FC = fase crônica; RHM = resposta hematológica maior; RCM = resposta citogenética maior; RMM = resposta molecular maior; ND = não determinado; RCP = resposta citogenética parcial; Ph = cromossomo Filadélfia; ITQ = inibidor da tirosina quinase.

a - Inclui 5 pacientes (3 LMC em FC e 2 em FA-CML) que não foram atribuídos a uma coorte (pós-imatinibe, não T315i na linha de base), mas foram tratados.

b - Os ITQs utilizados previamente foram imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, and bosutinibe. Cerca de 1% dos pacientes haviam participado previamente de ensaios envolvendo outros medicamentos (radotinibe, bafetinibe e rebastinibe).

c - Avaliado pelo sequenciamento convencional de Sanger (identificação de DNA) na linha de base.

d - As porcentagens foram calculadas de acordo com o número de pacientes que haviam recebido previamente dasatinibe ou nilotinibe: 256 pacientes LMC em FC, 80 pacientes LMC em FA, 61 pacientes LMC em CB e 30 pacientes LLA Ph+.

e - Esta categoria inclui RHM, RCP, RCC e RMM

f - Esta categoria inclui RCP, RCC e RMM

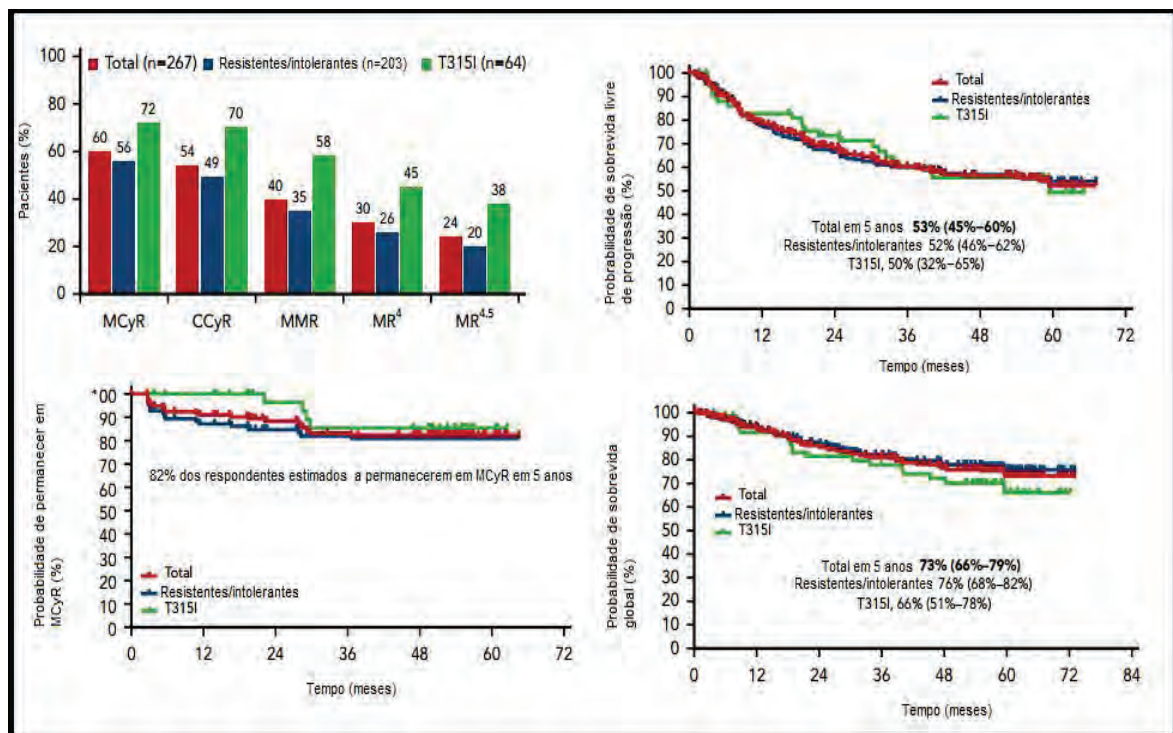
g - Sete óbitos foram avaliados pelos pesquisadores como sendo possivelmente relacionados ao ponatinibe: LMC em FC – pneumonia e infarto agudo do miocárdio; LMC em FA – pneumonia fúngica, hemorragia gastrointestinal; LMC em CB – hemorragia gástrica; LLA Ph+ – insuficiência cardíaca, oclusão arterial mesentérica

h - Os pacientes que demonstraram obter benefícios pela continuidade do uso do ponatinibe passaram a ter acesso ao medicamento por outros fornecedores

i - Esta categoria inclui pacientes que foram submetidos a TMO (11 pacientes LCM em FC; 5 LMC em FA, 6 LMC em CB e 1 LLA Ph+). 9 pacientes com LMC em FC e 1 com LMC em FA que permaneceram no estudo no momento da última avaliação não foram incluídos nesta categoria.

Ao final de 5 anos do ensaio PACE, um total de 159 pacientes haviam atingido RCM em algum momento, sendo que os responsivos apresentaram uma média de 2,8 meses para atingir essa resposta; desses, 144 haviam atingido RCC em um tempo médio de 2,9 meses. Além disso, 108 pacientes (40%) atingiram RMM, em um prazo de 5,5 meses. Nesse período de 5 anos, a RCC, a RMM, a SLP e a SG foram 82%, 59%, 53% e 73%, respectivamente. Essas e outras informações podem ser observadas na Figura 7 e na Tabela 17.

Figura 7 PACE 5 anos: Gráficos com resultados de eficácia na LMC em FC



Obs.: CCyR = RCC (resposta citogenética completa); MCyR = RCM (resposta citogenética maior); MMR = RMM (resposta molecular maior); MR = RM (resposta molecular)

Fonte: ⁸

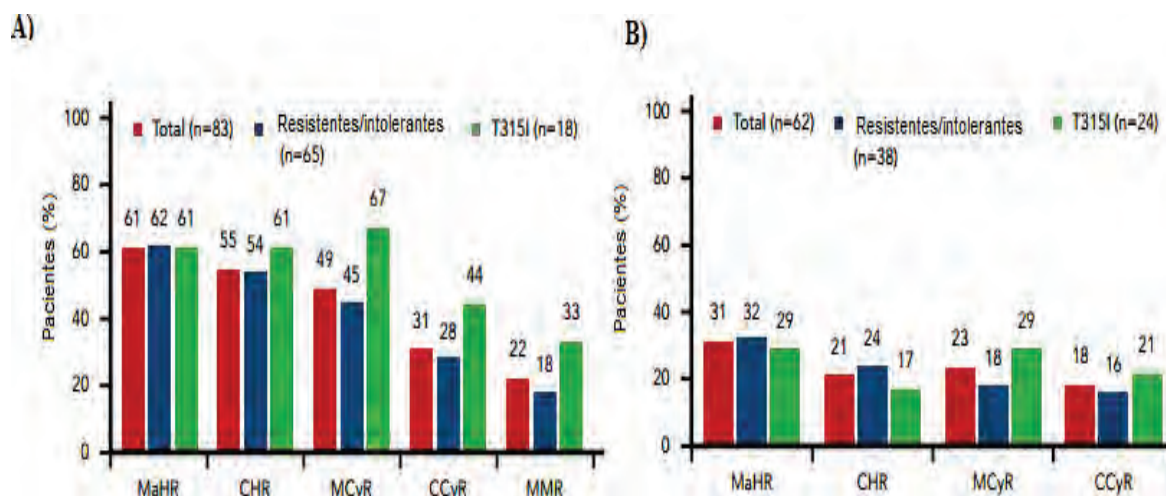
Para os pacientes com LMC em FA, os resultados obtidos em 5 anos mostram que:

- A SLP foi estimada 22% (19% para os resistentes/intolerantes e 29% para os pacientes com mutação em T315I)
- A SG foi estimada em 49% (48% para os resistentes/intolerantes e 52% para os pacientes com mutação em T315I).

Para os pacientes com LMC em CB, os resultados do estudo em 5 anos mostram que a SLP foi estimada em 3,7 meses e a SG em 3 anos de 9%.

A Figura 8 apresenta esses resultados de forma gráfica

Figura 8 Cortes (2018) PACE 5 anos: Gráficos com resultados de eficácia na LMC em FA e CB



Obs.: FA = Fase Acelerada (Gráfico A); CB = Fase Blástica (Gráfico B); CCyR = RCC (resposta citogenética completa); CHR = RHC (resposta hematológica completa); MCyR = RCM (resposta citogenética maior); MaHR = RHM (resposta hematológica maior); MMR = RMM (resposta molecular maior)

3.2.1.9. Desfechos de segurança do ensaio PACE

Os primeiros resultados publicados sobre a segurança do ponatinibe foram divulgados em 2013, no qual a duração média do tratamento havia sido de 12,8 meses⁶⁴. É de interesse informar que foi aplicada uma redução da dose diária de ponatinibe em 55% dos pacientes, em um tempo médio de 2,3 meses de tratamento. Em 67% dos pacientes ocorreu a interrupção de tratamento em ao menos uma dose.

A Tabela 18 apresenta as taxas cumulativas de eventos adversos registrados ao longo de todos os 5 anos de duração do ensaio PACE.

Tabela 18 Cortes (2018) PACE 5 anos: Eventos adversos acumulados

Evento adverso	LMC em FC (N=270)		LMC em FA (N=85)		LMC em CB (N=62)	
	Todos os graus	Graus 3-4	Todos os graus	Graus 3-4	Todos os graus	Graus 3-4
Eventos não-hematológicos – n (%)						
Dor abdominal	125 (46)	28 (10)	36 (42)	7 (8)	21 (34)	5 (8)
Rash†	127 (40)	10 (4)	32 (38)	4 (5)	22 (35)	3 (5)
Constipação	112 (41)	7 (3)	25 (29)	2 (2)	17 (27)	0
Cefaleia	116(43)	9 (3)	26 (31)	1 (1)	19 (31)	2 (3)
Pele seca	114 (42)	9 (3)	27 (32)	1 (1)	16 (26)	1 (2)
Fadiga	81 (30)	6 (2)	32 (38)	4 (5)	16 (26)	3 (5)
Hipertensão arterial	99 (37)	37 (14)	22 (26)	9 (11)	13 (21)	5 (8)
Febre	70 (26)	3 (1)	34 (40)	6 (7)	23 (37)	2 (3)
Artralgia	90 (33)	8 (3)	29 (34)	2 (2)	12 (19)	0
Náusea	79 (29)	2 (0,1)	27 (32)	0	21 (34)	1 (2)

Diarreia	54 (20)	2 (0,1)	25 (29)	2 (2)	15 (24)	2 (3)
Elevação da lipase	73 (27)	34 (13)	13 (15)	11 (13)	9 (15)	8 (13)
Vômitos	50 (19)	4 (1)	23 (27)	0	17 (27)	1 (2)
Mialgia	65 (24)	3 (1)	18 (21)	0	11 (18)	0
Dores em extremidades	65 (24)	8 (3)	17 (20)	0	8 (13)	0
Eventos hematológicos – n (%)						
Trombocitopenia	123 (46)	95 (35)	45 (53)	37 (44)	23 (37)	22 (35)
Neutropenia	53 (20)	45 (17)	31 (37)	31 (37)	22 (35)	18 (29)
Anemia	53 (20)	28 (10)	31 (37)	19 (22)	21 (34)	20 (32)

Obs.: só foram listados EAs ocorrendo em pelo menos 20% da população total do estudo (para esse cálculo, foram incluídos os EAs observados em pacientes com LLA Ph+)

* Este item engloba os subtipos eritematoso, macular e papular de rash

† Na linha de base, 379 de 449 pacientes (84%) apresentavam hipertensão arterial, sendo que em 68% deles foi observado aumento da pressão arterial em relação à linha de base

Análises anteriores do ensaio PACE sugeriram que os EAs graves estão relacionados à dose de ponatinibe. Constatou-se que cada redução de 15 mg na dose diária leva a uma redução de 33% nos riscos desses EAs graves.

Em relação às taxas de descontinuação do tratamento com ponatinibe, a Tabela 19 apresenta os principais motivos de interrupção do tratamento, coletados no 2º e no 5º ano do ensaio PACE, mostrando que as variações não foram de grande magnitude entre os dois marcos temporais.

Tabela 19 Cortes (2013-2018): Causas de descontinuação do tratamento em 2 e 5 anos

Motivo de descontinuação	Tempo	LMC em FC (n=270)	LMC em FA (n=85)	LMC em CB (n=62)
Progressão da doença	Em 2 anos	20 (7%)	18 (21%)	31 (50%)
	Em 5 anos	29 (11%)	26 (31%)	32 (52%)
Evento adverso	Em 2 anos	35 (13%)	9 (11%)	10 (16%)
	Em 5 anos	57 (21%)	10 (12%)	9 (15%)
Morte	Em 2 anos	5 (2%)	2 (2%)	6 (10%)
	Em 5 anos	9 (3%)	5 (6%)	7 (11%)
Tempo médio de acompanhamento em meses (intervalos)	Em 2 anos	15 (0,1 – 25)	16 (3,6 – 25)	6 (0,1 – 21)
	Em 5 anos	56,8 (0,1 - 73,1)	32,3 (3,6 - 71,8)	6,2 (0,1 - 66,4)

Os eventos tromboembólicos são reportados como uma preocupação relacionada ao uso do ponatinibe. Os riscos de tais eventos, com base nos resultados acumulados em 5 anos do ensaio PACE para todos os pacientes avaliados (incluindo LLA Ph+) são apresentados na Tabela 20.

Tabela 20 Cortes (2018) PACE 5 anos: EAOs reportados

Descrição	LMC - fase crônica (n=270) [n (%)]		Total (LMC e LLA Ph+) (n=449) [n (%)]	
	EA	EA graves	EA	EA graves
Eventos arteriais oclusivos (EAOs)	84 (31)	69 (26)	111 (25)	90 (20)
Cardiovascular	42 (16)	33 (12)	59 (13)	44 (10)
Cerebrovascular	35 (13)	28 (10)	41 (9)	33 (7)
Vascular periférico	38 (14)	31 (11)	48 (11)	38 (8)
Exposição-ajustada de eventos arteriais oclusivos no formato <i>n. de pacientes com eventos por cada 100 pacientes-ano</i>	14,1	10,9	13,8	10,6
Tromboembolismo venoso grave	15 (6)	13 (5)	27 (6)	23 (5)
Exposição-ajustada de tromboembolismo venoso grave, <i>n. de pacientes com eventos por 100 pacientes/ano</i>	2,1	1,8	2,8	2,4

3.2.1.10. Conclusões do ensaio PACE

Após 5 anos de acompanhamento do estudo PACE, concluiu-se que o ponatinibe promoveu benefícios clínicos significativos para pacientes com LMC após falha com tratamento com ITQs de 2ª geração ou portadores da mutação T315I.

Desde a primeira publicação (2013), 56% dos pacientes com LMC em FC haviam atingido o desfecho primário de RCM em 12 meses, e a probabilidade de sustentar essa resposta em 5 anos foi de 82%. Considerando a exposição prévia a outros ITQs nessa população de pacientes, esses resultados se mostram favoráveis em relação aos ITQs de 2ª geração no cenário da 2ª linha de tratamento. Em estudos envolvendo pacientes com LMC em FC que receberam um ITQ após resistência ou intolerância ao imatinibe, apenas 57% alcançaram RCM com dasatinibe e 87% mantiveram essa resposta por 2 anos; com o nilotinibe, somente 51% atingiram RCM, com 62% deles sustentando a resposta durante 18 meses.

No ensaio PACE, as respostas dos pacientes tratados com ponatinibe foram aprofundadas ao longo do tempo, com 24% dos pacientes com LMC em FC atingindo MR^{4.5} em algum momento do estudo. A manutenção da resposta, incluindo a resposta profunda, foi alta entre os esses pacientes, independentemente das reduções da dose.

Para pacientes com LMC em fases avançadas, as respostas iniciais foram rápidas e suas durações foram semelhante às observadas com os ITQs de 2ª geração (na LMC em FA, 65% e 77% de manutenção da RCM em 12 meses com bosutinibe e nilotinibe, respectivamente; na LMC em CB, as medianas de duração de RCM foram de 4 a 10 meses com dasatinibe e 7 meses com bosutinibe).

Em pacientes com LMC em, a SLP e a SG em 5 anos foram estimadas em 53% e 73%, respectivamente, que se mostram assemelhadas nas coortes de pacientes resistentes ou intolerantes e aquelas com mutação T315I.

Pacientes que recebem ponatinibe devem ser monitorados quanto à ocorrência de hipertensão arterial, de eventos oclusivos arteriais ou tromboembólicos e a insuficiência cardíaca. Essas condições devem ser gerenciadas clinicamente e a dose de ponatinibe deve ser reduzida, suspensa temporariamente ou descontinuada conforme necessário.

Em relação aos EAs, o estudo PACE mostrou que a maioria dos eventos (p.ex.,

trombocitopenia, erupção cutânea e pancreatite) ocorrem mais frequentemente nos primeiros 3 meses de tratamento. Quanto aos eventos oclusivos vasculares (EOV), em 5 anos a incidência cumulativa foi de 25% na população geral (EOVs graves 20%) e de 31% na população LMC em FC (EOVs graves 26%); a incidência de novos eventos se reduz ao longo do tempo e se mostra dependente do tempo de exposição ao fármaco.

Deve-se notar que foram relatados EOVs com outros ITQs inibidores de BCR-ABL1. Uma metanálise recente (apud Dauxfils J *et al*, 2016 ^{****}) destacou a variabilidade nas definições clínicas e a adjudicação desses eventos, bem como diferenças nos critérios de seleção de pacientes e populações de pacientes, que tornam a incidência real e a natureza dos eventos vasculares difíceis de comparar entre os estudos. No ensaio PACE, os pesquisadores utilizaram um conjunto bem definido de mais de 400 termos MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* – MedDRA) relacionados a tais eventos, o que não foi realizado com a pesquisa de outros medicamentos. Ainda assim, em um estudo de nilotinibe em pacientes com LMC em FC recém-diagnosticados, a taxa de eventos cardiovasculares em 5 anos foi de 9,3% e 15,2% com nilotinibe 300 mg ou 400 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Com o dasatinibe observaram-se eventos isquêmicos cardíacos (3,9%), retenção de fluidos associada a fatores cardíacos (8,5%), anormalidades do sistema de condução (7,0%) e ataques isquêmicos transitórios (0,8%) em 5 anos de acompanhamento. Tudo isso sugere que os ITQs inibidores de BCR-ABL1 podem compartilhar um mecanismo comum de toxicidade vascular.

Além da publicação referida no parágrafo anterior, a publicação a seguir fez uma revisão dos casos de EOVs identificados durante o ensaio PACE, mostrando que as taxas estariam superestimadas.

3.2.1.11. Januzzi JL *et al* (2022) J Hematol Oncol (artigo peer reviewed)

Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee ⁷¹

Esta publicação está sendo apresentada em ordem divergente da sequência cronológica por duas razões principais: a primeira é por se tratar de uma análise complementar ao ensaio PACE, e a segunda deve-se ao fato de se referir a uma importante avaliação dos eventos arteriais oclusivos (EAOs) observados com os pacientes que fazem uso de ponatinibe no tratamento da LMC e da LLA Ph+. Esse efeito adverso do ponatinibe foi reputado como um problema para o uso deste medicamento, e os autores da publicação foram chamados para esclarecer, de forma mais conclusiva, qual é o nível de risco oferecido por este tratamento, por si e em comparação com outros ITQs.

Januzzi *et al* foram solicitados a analisar a incidência de eventos arteriais oclusivos (EAOs), que haviam sido relatados pelos investigadores do ensaio clínico PACE como ocorrendo em mais de 25% dos pacientes, mas com grande variabilidade intra-estudo. Por entenderem que a identificação dos EAOs dependia das definições e da sensibilidade dos investigadores, resolveram elaborar uma análise retrospectiva de todos os dados coletados durante os 5 anos de duração do ensaio PACE, envolvendo 449 pacientes (vide item 3.2.1).

Para esta finalidade, foi contratada uma empresa especializada nesse tipo de análise (AC/

^{****} Dauxfils J *et al*. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):625-632 (esta referência não está incluída na bibliografia por ser um *apud*)

Clinical ⁺⁺⁺), que elaborou um protocolo de adjudicação de dados e empreendeu uma busca por relatos de eventos adversos nos bancos de dados do ensaio PACE, localizando 12.224 menções relacionadas aos 449 pacientes envolvidos durante os 5 anos do ensaio.

Para analisar esses dados, a empresa de pesquisa contratou um comitê formado por 5 médicos independentes, acadêmicos e altamente experientes em atividades de adjudicação em ensaios cardiovasculares, composto por 3 cardiologistas, 1 especialista em medicina vascular e 1 neurologista vascular. Este comitê revisou todos os relatos envolvendo EAOs, de acordo com as diretrizes do *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)*, da *Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI)* e do FDA, compreendendo 640 termos / chaves de busca (para obter a listagem, sugerimos a leitura do artigo original ⁷¹).

Os resultados da análise mostraram que, para todos os pacientes avaliados no ensaio PACE, as taxas de EAOs confirmadas após a adjudicação foram inferiores às aquelas relatadas pelos pesquisadores durante o ensaio. Os percentuais de EAOs após e antes da adjudicação foram de, respectivamente, 17% (78/449) e 25% (111/449) dos pacientes. O mesmo ocorreu com os EAOs graves, com 16% (74/449) versus 20% (90/449), respectivamente.

Para os pacientes com LMC em FC, a taxa de EAOs confirmada pela adjudicação foi de 21% (57/270), contra 31% (84/270) reportada originalmente. Para os EAOs graves, a adjudicação mostrou que 95% [54/57] estavam diagnosticados corretamente. As taxas de EAOs por tipo (cardiovascular, cerebrovascular e periférico vascular) para os pacientes com LMC em FC são apresentadas na Tabela 21.

Tabela 21 Januzzi (2022) PACE: Taxas de EAOs em pacientes com LMC em FC

Tipo de EAO	Taxas pré-adjudicação		Taxas pós-adjudicação	
	Todos	Graves	Todos	Graves
Geral	84 (31%)	69 (26%)	57 (21%)	54 (20%)
Cardiovascular	42 (16%)	33 (12%)	26 (10%)	25 (9%)
Cerebrovascular	35 (13%)	28 (10%)	25 (9%)	22 (8%)
Vascular periférico	38 (14%)	31 (11%)	31 (11%)	26 (10%)
Novos EAOs em taxas por 100 pacientes-ano	11,3	9,3	8,7	8,1

Obs.: N = 270 pacientes com LMC em FC; valores apresentados como n (%); EAO = Eventos Arterial Oclusivo;

Segundo os autores desta publicação, um achado notável é que a incidência de novos EAOs ajustada pela exposição ao ponatinibe diminuiu ao longo do tempo, indicando que a duração do tratamento não leva a um aumento da incidência, mas sim ao oposto.

Os fatores de risco mais comuns, observados na linha de base em pacientes que desenvolveram um EAO, foram hipertensão arterial e hipercolesterolemia. Após a adjudicação, a ocorrência de EAOs foi observada em 13% (24/189) entre pacientes com 1 a 2 fatores de risco e em 29% (52/180) entre pacientes com 3 ou mais fatores de risco. Entre 80 pacientes sem fatores de risco, apenas 2 (3%) apresentaram um EAO.

Uma análise dos dados sobre óbitos relacionados com EAs do ponatinibe mostrou que 11

⁺⁺⁺ <https://www.aciclinical.com/>

mortes estavam associadas a EAOs, dos quais 9 pacientes apresentavam histórico de risco cardiovascular na linha de base.

De uma forma geral, a SG dos pacientes que sobreviveram aos EAOs foi similar à dos pacientes que não experimentaram esses eventos.

3.2.1.12. Nicolini FE *et al* (2017) Cancer (artigo *peer reviewed*) (adendo extra-revisão)

*Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation*⁶⁹

Tomamos a liberdade de incluir este artigo, oriundo de uma publicação *peer reviewed*, que apresenta uma análise *post hoc* dos dados publicados a respeito do ensaio PACE.

A inclusão deste artigo é feita por utilizar-se de dados para este estudo foram coletados de forma retrospectiva a partir do ensaio PACE para comparar os pacientes portadores da mutação T315I tratados com ponatinibe *versus* aqueles submetidos a TMO alogênico, opção que é considerada o padrão-ouro da terapia de leucemias.

Os dados oriundos do ensaio PACE foram utilizados para elaborar uma comparação indireta com os registros de pacientes tratados por TMO, acumulados pelo *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) (*apud* Nicolini FE *et al*, 2011^{****}) para o tratamento de pacientes com LMC e da LLA Ph+ portadores da mutação T315I.

Os dados coletados englobaram 128 pacientes oriundos do ensaio PACE e 56 pacientes de TMO alogênico oriundos dos registros do EBMT. Todos os pacientes tinham idade ≥ 18 anos e encontravam-se em qualquer fase da leucemia; foram excluídos apenas os pacientes que já haviam sofrido de 2 ou mais episódios de CB. Nenhum paciente submetido a TMO havia recebido ponatinibe antes do procedimento. Os pacientes foram acompanhados desde a data-índice do estudo até o final da observação, por óbito, perda do acompanhamento ou encerramento dos registros. Os *endpoints* planejados foram a SG em 24 e 48 meses.

Analisando os resultados, conforme mostrado na Figura 9, os pacientes com LMC em FC que receberam ponatinibe tiveram uma SG significativamente maior em comparação com aqueles submetidos a TMO, com uma mediana geral não atingida para o ponatinibe *versus* 103,3 meses para o TMO (HR 0,37; IC 95% 0,16 - 0,84; $p=0,017$). A porcentagem de pacientes vivos em função do tempo de acompanhamento variou conforme segue:

- SG em 24 meses: 84% vs 60,5%; $p=0,004$;
- SG em 48 meses: 72,7% vs 55,8%; $p=0,013$).

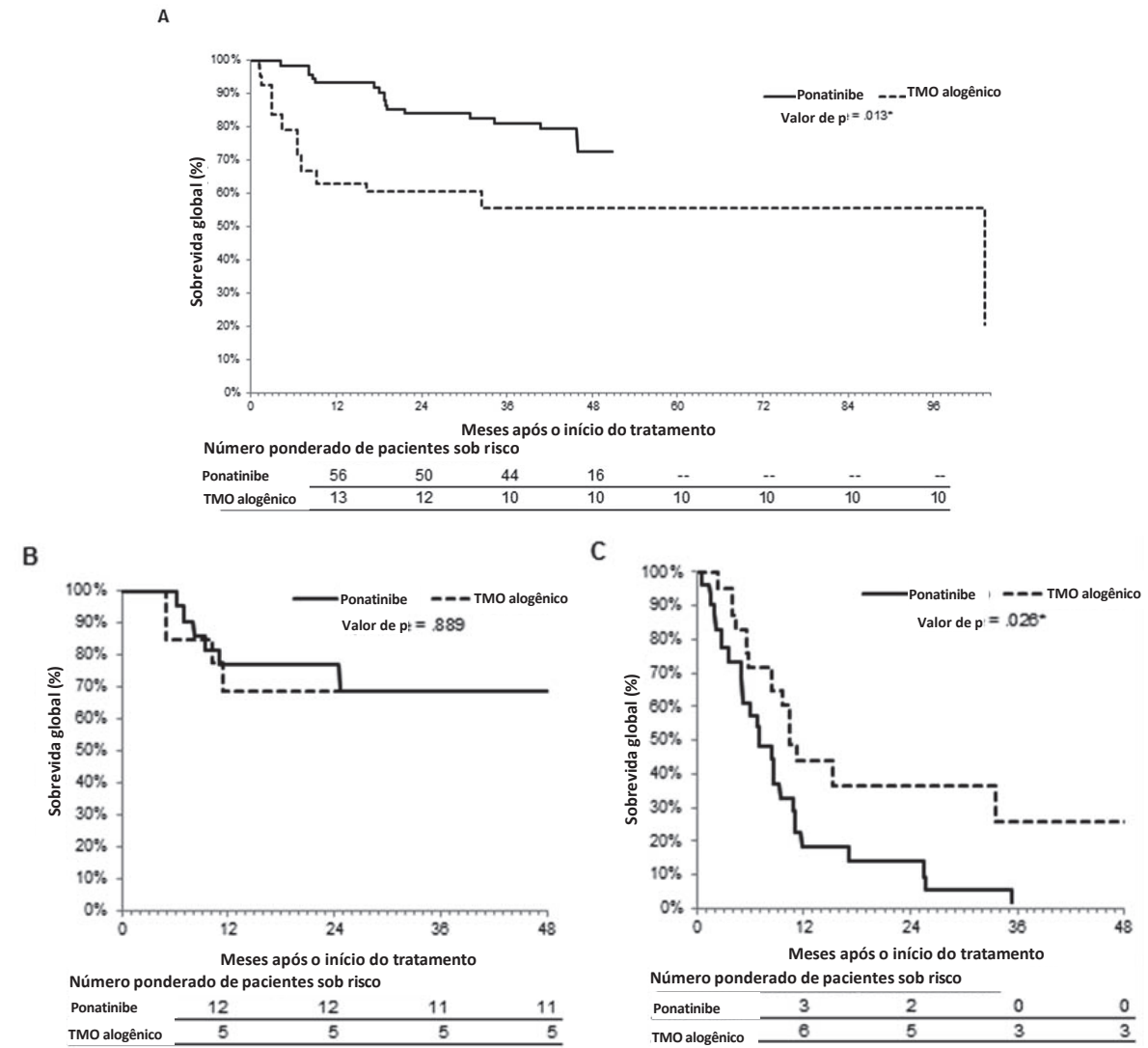
Em pacientes com LMC em FA, a SG não diferiu significativamente entre os dois grupos (24 meses: 77,2% vs 68,8%, $p=0,618$; 48 meses: 69% vs 68,8%; $p=0,889$; mediana de SG: não atingido vs 55,6 meses; HR 0,90; IC 95% 0,20 – 4.10; $p=0,889$).

Em pacientes com LMC em CB, o ponatinibe foi associado à SG mais baixa em comparação com o TMO (24 meses: 13,9% vs 36,3%; $p=0,084$; 48 meses: 2% vs 26%; $p=0,026$; HR 2,29;

^{****} Nicolini FE, *et al*. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood*. 2011;118:5697-5700 (a referência não está incluída na bibliografia por ser um *apud*)

IC 95% 1,08 - 4,82; p=0,030).

Figura 9 Nicolini (2017): Resultados de SG comparando ponatinibe vs TMO



Obs.: A = pacientes com LMC em FC; B = pacientes com LMC em FA; C = pacientes com LMC em CB; os dados de pacientes LLA Ph+ foram suprimidos por não ser o objeto deste PTC; SG = sobrevida global

De acordo com os autores, este estudo baseado em comparação indireta mostrou que pacientes com LMC em FC, portadores da mutação T315I, obtém SG significativamente maior com o tratamento baseado em de ponatinibe do que no TMO alogênico. No entanto, o oposto foi observado nos pacientes com LMC em CB (e com LLA Ph+) que alcançam melhores taxas de SG pelo TMO em relação ao ponatinibe.

Desta forma, tais resultados sugerem que em pacientes com LMC em FC com mutação T315I o ponatinibe em monoterapia é uma alternativa valiosa em substituição ao TMO.

3.2.1.13. Breccia M et al (2016) Haematologica (artigo peer reviewed) (adendo extra-revisão)

*Efficacy and safety of second-line ponatinib after failure of a single previous tyrosine kinase inhibitor for chronic myeloid leukemia patients in chronic phase*⁷⁰

Novamente, tomamos a liberdade de usar da discricionariedade do autor deste PTC para, com as devidas escusas à CONITEC, adicionar uma publicação que não atendeu os critérios de seleção da revisão sistemática, por se tratar de uma carta ao editor do periódico científico *Haematologica*.

A razão para a inserção dos dados desta publicação, neste ponto do PTC, é o fato de que os autores empreenderam uma análise *post hoc* do ensaio PACE para avaliar um grupo de pacientes tratados com ponatinibe após terem apresentado falha ao tratamento da LMC com imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe utilizados em 1ª linha. Portanto, ainda que seja uma amostragem pequena, estes dados mostram os efeitos do ponatinibe quando utilizado como 2ª linha de tratamento na LMC.

Foi identificado e avaliado um grupo de 10 pacientes (Tabela 22) com idade média de 55,7 (35,7 – 71,8) anos. Na 1ª linha, 8 pacientes haviam sido tratados com ITQs de 2ª geração (sendo 4 com nilotinibe e 4 com dasatinibe) e 2 pacientes (ambos com mutação T315I) foram tratados com imatinibe.

Quatro pacientes tratados com ITQs de 2ª geração (3 com dasatinibe e 1 com nilotinibe) mudaram para ponatinibe por resistência primária, enquanto que os outros 4 pacientes apresentaram resistência secundária (perda da RCC). O tempo médio para ser observada a falha foi de 16 meses.

A dose inicial do ponatinibe foi de 45 mg/dia em 5 pacientes e de 30 mg/dia em 5 pacientes. Quatro pacientes (40%) alcançaram RMM³ como melhor resposta, enquanto que 4 pacientes (40%) alcançaram RMM⁴. Os dois pacientes com mutação T315I tratados com imatinibe que passaram para ponatinibe alcançaram RM⁴. Todos os pacientes tiveram respostas duradouras.

Os resultados apresentados na Tabela 23 confirmam a atividade do ponatinibe após a falha com apenas um ITQ que, na maioria dos casos, era de 2ª geração que havia sido utilizado em 1ª linha na LMC.

De acordo com os autores, no ensaio PACE observaram-se as melhores respostas em pacientes que haviam sido previamente tratados com apenas um ITQ, com uma taxa de RCC de 74% e de RM³ de 47%.

Quanto à segurança, 2 pacientes apresentaram hipertensão arterial tratada com sucesso com medicação anti-hipertensiva, 4 pacientes tiveram erupção cutânea e um paciente teve aumento da lipase. Nenhum EA arterial ou venoso trombótico foi observado. Apenas um paciente morreu após a progressão para CB.

De acordo com os autores desta publicação, apesar das limitações pelo pequeno número de pacientes, esses resultados mostram que o ponatinibe poderia ser benéfico no tratamento em 2ª linha para pacientes que falham na 1ª linha para outros ITQs. Porém, mais estudos deveriam ser realizados para confirmar esta hipótese.

Tabela 22 Breccia (2016) : Características basais e resultados do ponatinibe em 2ª linha

Nº	Idade	Sokal	ITQ prévio	Causa da descontinuação	Ponatinibe – dose (mg/dia)	Melhor resposta	Resultado
1	65	Int	Nilotinibe	RP	30	Nenhuma	FC → CB
2	72	Int	Dasatinibe	RS	30	Nenhuma	Interrompido
3	36	Baixo	Nilotinibe	RS	30	RM ³	Vivo
4	63	Int	Dasatinibe	RP	30	RM ³	Vivo
5	54	Int	Dasatinibe	RP	45	RM ³	Vivo
6	55	Int	Dasatinibe	RS	45	RM ⁴	Vivo
7	69	Alto	Nilotinibe	RS	30	RM ³	Vivo
8	46	Alto	Nilotinibe	RS	45	RM ⁴	Vivo
9	41	Int	Imatinibe	mutação T315I	45	RM ⁴	Vivo
10	56	Int	Imatinibe	mutação T315I	45	RM ⁴	Vivo

Legenda: ITQ = inibidor de tirosina-quinase; FB = fase blástica; Int = intermediário; RM³ = razão BCR-ABL/ABL < 0,1%; RM⁴ = razão BCR-ABL/ABL < 0,01%; RP = resistência primária; RS = resistência secundária; FC → CB = progressão da fase crônica para crise blástica

3.2.2 Lipton JH et al (2015) *Leuk Res* (artigo peer reviewed)

*Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors*⁷²

Este estudo refere-se a uma revisão sistemática com metanálise contendo publicações de 2002 a 2012, além de resumos da *American Society of Hematology*, da *American Society of Clinical Oncology* e de conferências da *European Hematology Association* de 2008 a 2012, que avaliaram comparativamente a eficácia de ponatinibe versus ITQs de 2ª geração após falha de pelo menos um desses últimos agentes em pacientes com LMC em FC.

Os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados, ensaios de braço único ou estudos observacionais, tanto retrospectivos como prospectivos, com 10 ou mais pacientes adultos, e apresentou os resultados para os pacientes com LMC ou LLA Ph+, que eram resistentes ou intolerantes aos tratamentos anteriores. Nenhuma restrição foi aplicada com relação à dose terapêutica devido ao relato incompleto das doses nos estudos disponíveis. Os estudos incluídos foram, então, selecionados novamente para identificar aqueles realizados em pacientes em FC de LMC resistentes ou intolerantes a pelo menos um ITQ de 2ª geração. No caso de múltiplas publicações do mesmo estudo, foram selecionadas aquelas com o maior acúmulo de pacientes e/ou período de acompanhamento mais longo. Foram abstraídas as características dos pacientes bem como as taxas de RCM e RCC.

Os tratamentos que serviram de comparadores foram os ITQs de 2ª geração bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe, como é apresentado na Tabela 23.

Tabela 23 Lipton (2015): Estudos incluídos na revisão sistemática

Autor principal da publicação	Intervenção (dose)	Desenho do estudo	Desfecho primário conforme descrito na publicação
Khoury (2012)	Bosutinibe (500 mg/dia)	Fase II braço único	Melhor resposta cumulativa
Quintas-Cardarna (2007)	Dasatinibe (70, 120, ou 140 mg bid)	Prospectivo observacional	Melhor resposta
Garg ^a (2000)	Dasatinibe (NR)	Retrospectivo observacional	Resposta cumulativa (cada grau de resposta)
Giles (2010)	Nilotinibe (400 mg bid)	Fase II braço único	% Pacientes que atingem RCM
Nicolini (2009)	Nilotinibe (400 mg bid)	Fase III braço único	% Pacientes atingindo RHC, RCM e RCC
Garg ^a (2009)	Nilotinibe (NR)	Retrospectivo observacional	Resposta cumulativa (cada grau de resposta)
Cortes (PACE)	Ponatinibe (45mg qd)	Fase II braço único	% Pacientes que atingem RCM
Cortes (Fase I) (2012)	Ponatinibe (doses crescentes)	Fase I braço único	% Pacientes que atingem cada grau de resposta
Garcia-Gutierrez (2012)	Dasatinibe / nilotinib (NR)	Prospectivo observacional	Probabilidade de atingir RHC e RCC
Ibrahim (2010)	Dasatinibe / nilotinib (NR)	Prospectivo observacional	Incidência cumulativa de 30 meses de RCM, RCC e RMM
Russo Rossi (2011)	Dasatinibe / nilotinib (NR)	Prospectivo observacional	Melhor resposta
Cortes (2011)	Bafetinibe/bosutinibe / dasatinibe / nilotinibe (NR)	Retrospectivo observacional	Melhor resposta

Abreviaturas: BID (*bis in die*) = duas vezes ao dia; RCC = resposta citogenética completa; RHC = resposta hematológica completa; RCM = resposta citogenética maior; RMM = resposta molecular maior; NR = não relatado; qd (*quaque die*) = uma vez ao dia.

^a Contados como estudos separados, pois os resultados de eficácia foram estratificados por intervenção. As referências completas poderão ser obtidas na publicação citada, enviada para a CONITEC em conjunto com este PTC

Os estudos incluídos consistiram de cinco ensaios de braço único e sete estudos observacionais. Nenhum ECR foi identificado. Todos os estudos relataram o uso de ITQs de 2ª geração como 3ª linha ou posterior. Nenhum estudo de tratamento em 2ª linha foi identificado. Todos os estudos relataram RCC e sete relataram RCM.

A mediana de idade variou de 49 a 58 anos entre esses estudos. Um estudo relatou resposta em período especificado, enquanto nos outros o tempo de resposta não foi relatado.

A duração média do acompanhamento variou de 9 a 49 meses. O status da mutação T315I não foi relatado em cinco dos dez ensaios. Nos que relataram, a proporção de pacientes com essa mutação variou de 0% a 11%. Em contraste, entre 24% e 29% dos pacientes nos estudos com o ponatinibe tinham a mutação T315I, sendo que apenas esses estudos relataram resultados por status da mutação T315I.

A proporção de pacientes em cada estudo alcançando RCC ou RCM após falha de pelo menos um ITQ de 2ª geração, quando relatada, é mostrada na Tabela 24. Percebe-se que o ponatinibe oferece uma probabilidade de resposta nominalmente mais alta em termos de RCC e RCM, embora vários estudos examinados tenham tamanhos de amostra pequenos e com amplos intervalos de confiança.

Tabela 24 Lipton (2015): Taxas de resposta, tempo de acompanhamento e estado mutacional

Autores das publicações (ano) [medicamento(s)]	N	Média do follow-up (meses)	Mutação T315I (%)	Resposta (%)	
				RCM	RCC
Khoury (2012) [bosutinibe]	118	29	6	30	22
Quintas-Cardama (2007) [dasatinibe]	4	9	9	-	0
Garg (2009) [dasatinibe]	16	13	9	-	31
Giles (2010) [nilotinibe]	37	12	11	43	24
Nicolini (2009) [nilotinibe]	218	-	-	41	28
Garg (2009) [nilotinibe]	9	13	0	-	11
Cortes (PACE) [ponatinibe]	91 ^b	15,3	24	69	58
Cortes (Fase I) (2013) [ponatinibe]	43 ^b	19,4	29	72	65
Garcia-Gutierrez (2012) [dasatinibe / nilotinibe]	31	9	-	-	29
Ibrahim (2010) [dasatinibe / nilotinibe]	26	22	-	50	35
Russo Rossi (2011) [dasatinibe / nilotinibe]	68 ^c	14	-	-	21
Cortes (2011) [bafetinibe/bosutinibe/dasatinibe/nilotinibe]	29	49	-	-	24

Abreviaturas: NR = não relatado; RCC = resposta citogenética completa; FC = fase crônica; RCM = resposta citogenética maior; N = número de pacientes.

^a Número de pacientes que atendem aos critérios de inclusão na análise (leucemia mieloide crônica em fase crônica; falha de inibidor de tirosina quinase de segunda geração anterior).

^b Foram incluídos apenas pacientes que receberam previamente 2 ITQs.

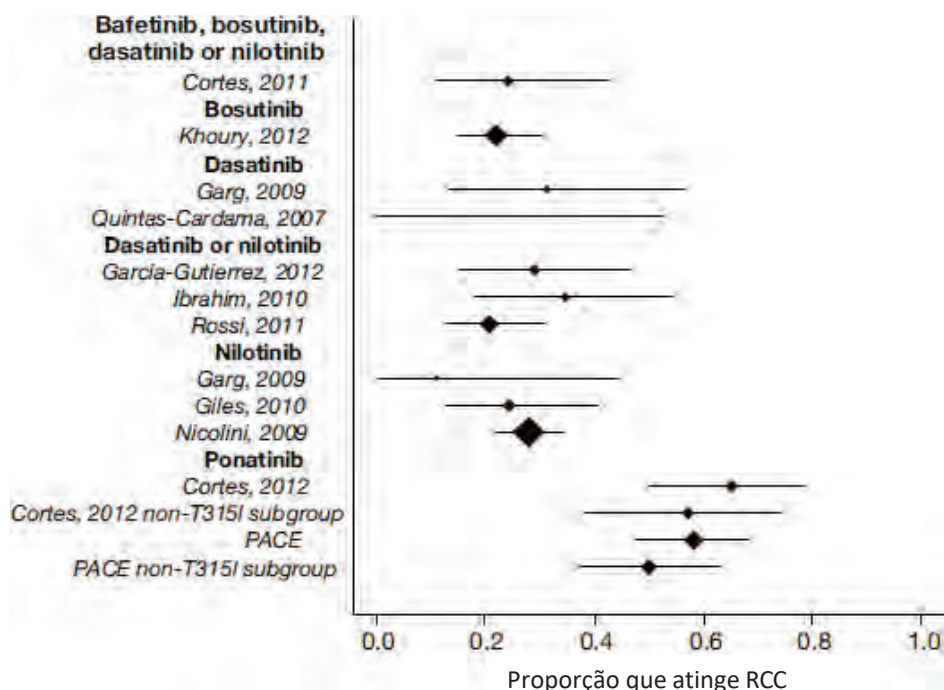
^c N=68 relatando apenas pacientes com FC, o que é diferente do N=82 publicado, mas relevante para este grupo de pacientes apenas com FC; todas as RCC ocorreram na população com FC.

Todas as referências são apresentadas na forma de *apud* da publicação de Lipton *et al.* Para ter acesso às referências completas, favor consultar a publicação (enviada no processo de submissão à CONITEC)

Quando os estudos foram avaliados por tratamento, permitindo uma escolha entre dasatinibe ou nilotinibe, ou agrupados em separado dos estudos apenas com dasatinibe e apenas com nilotinibe, as probabilidades estimadas de atingir RCC com um ITQ de 2ª geração variaram de 22% a 26%, como pode ser visto na Tabela 25. A probabilidade de atingir RCC com ponatinibe foi estimada em mais do que o dobro, em 60%. A probabilidade estimada de RCM também foi substancialmente maior com o ponatinibe em relação aos ITQs de 2ª geração.

A Figura 10 apresenta um gráfico *Forest Plot* das proporções de pacientes com LMC em FC após falha ao tratamento com ITQs de 2ª geração que atingem RCC

Figura 10 Lipton (2015): Forest plot para a RCC ao tratamento da LMC em FC com vários ITQs



Obs.: FC = Fase Crônica; ITQ = Inibidor de Tirosina-Quinase; LMC = Leucemia Mieloide Crônica; RCC = Resposta Citogenética Completa

Fonte: ⁷²

A probabilidade do ponatinibe oferecer uma maior taxa de resposta entre todos os outros tratamentos incluídos foi estimada em 0,99 para RCC e 0,97 para RCM.

Tabela 25 Lipton (2015): Respostas a opções de tratamento na LMC pós-ITQs de 2ª geração

Tratamento	Probabilidade de resposta (RCC)	Probabilidade de resposta (RCM)
Todos os estudos, todos os pacientes^a		
Bosutinibe	0,22 (IC95% 0,15 - 0,29)	0,29 (IC95% 0,21 - 0,38)
Dasatinibe	0,24 (IC95% 0,09 - 0,45)	-
Nilotinibe	0,26 (IC95% 0,21 - 0,32)	0,41 (IC95% 0,35 - 0,47)
Bafetinibe, bosutinibe, dasatinibe ou nilotinibe	0,24 (IC95% 0,10 - 0,41)	-
Dasatinibe ou nilotinibe	0,25 (IC95% 0,18 - 0,32)	0,50 (IC95% 0,31 - 0,69)
Ponatinibe	0,60 (IC95% 0,52 - 0,68)	0,70 (IC95% 0,62 - 0,77)
Mais alta probabilidade de resposta ao ponatinibe	0,99	0,97
Pacientes não portadores da mutação T315Ib		
Ponatinibe	0,52 (IC95% 0,41 - 0,62)	0,64 (IC95% 0,54 - 0,73)
Maior probabilidade de resposta observada para o ponatinibe	0,98	0,90

Abreviaturas: RCC = resposta citogenética completa; RCM, resposta citogenética maior; 2G - ITQ = inibidor de tirosina quinase de segunda geração; FC = fase crônica; IC = intervalo de confiança

^a Os estudos usando o mesmo tratamento/escolha de tratamentos foram agrupados e todos os pacientes com FC foram incluídos, independentemente do status T315I.

^b Apenas os estudos de ponatinibe relataram resultados por status T315I: esta análise compara pacientes tratados com ponatinibe sem T315I com toda a população dos estudos com ITQ de 2ª geração (independentemente do status T315I)

Com base nos dados disponíveis, e considerando as limitações dessa análise, é possível dizer que o ponatinibe oferece uma eficácia superior a outras opções no tratamento de LMC após falha ou intolerância aos ITQs de 2ª geração.

3.2.3 Sanford D et al (2015) *Haematologica* (artigo peer reviewed)

Phase II trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia resistant to one previous tyrosine kinase inhibitor ⁷³

Trata de um ensaio clínico de Fase 2, aberto, realizado em um único centro nos USA, para avaliar o uso do ponatinibe em pacientes com LMC em FC resistentes ou intolerantes a imatinibe, dasatinibe e nilotinibe. O objetivo primário do estudo foi de estimar taxa de RCM em seis meses de tratamento. Outros desfechos avaliados foram a RC, a RM e a toxicidade. Foram incluídos cinco pacientes no estudo antes do recrutamento ser temporariamente interrompido por recomendação do FDA, devido a preocupações com eventos vasculares trombóticos (o ponatinibe foi retirado do mercado dos EUA em outubro de 2013 e reintroduzido em janeiro de 2014). Destaca-se que essa foi uma medida preventiva e que após a publicação dos primeiros resultados do ensaio PACE, o FDA cancelou essa suspensão, liberando o uso do ponatinibe, sem qualquer nova notificação desde então, inclusive após uso na prática clínica, que já segue por vários anos ^{5,60}

Todos os pacientes foram elegíveis para o estudo devido à falha da terapia anterior com ITQ, incluindo: reversão da RCC (n = 1), falha da RCC após 18 meses (n = 1), falha da RCC após 18 meses + mutação T315I (n = 1), mutação T315I (n = 1) e sem RCM após 12 meses (n = 1). A idade média foi de 50 anos (intervalo de 42-74 anos) e a exposição anterior a ITQs incluiu imatinibe (n = 3) e dasatinibe (n = 2).

Dos pacientes que já tinham iniciado o estudo, todos tiveram dose de ponatinibe reduzida de 45 mg/dia para 15 ou 30 mg/dia, para minimizar o risco de eventos vasculares. Quatro pacientes alcançaram RCM em três e seis meses, com resposta duradora até o final do acompanhamento. Em 12 meses, 1 paciente atingiu RM, 2 pacientes alcançaram RMM, 1 paciente teve redução significativa da transcrição (0,11%) e 1 não teve RM significativa.

Após acompanhamento médio de 22 meses, a melhor resposta cumulativa para todos os pacientes foram um paciente com RCP e quatro com RMM^{4,5}.

EA graus 3 ou 4 incluíram dois casos de hipertensão, 1 de desenvolvimento de nova neoplasia, 2 de aumentos de lipase, 1 de aumento de amilase, 1 de aumento de Alanina Aminotransferase (ALT), 2 de aumento de Aspartato Aminotransferase (AST), 1 de trombocitopenia e 1 de neutropenia. Nenhum paciente apresentou evento trombótico arterial ou venoso.

As características basais e as respostas são demonstradas na Tabela 26.

Nas conclusões desta publicação, os autores afirmam que os resultados nesta pequena coorte de pacientes sugerem que o ponatinibe pode oferecer benefício clínico para pacientes com LMC em FC que receberam apenas um ITQ previamente. Apesar da disponibilidade de vários ITQs, os resultados nessa população de pacientes podem ser melhorados, pois a taxa de RCC obtida em estudos anteriores não atinge 50% e as sobrevidas livres de eventos em 4-5 anos são de apenas 50%. Mais estudos são necessários para ajudar a definir a eficácia, a segurança e a dosagem ideal de ponatinibe nesta população de pacientes

Tabela 26 Sanford (2015): Características basais dos pacientes e respostas ao tratamento

Nº	Características basais					Resposta		Última resposta		Follow-up (meses)
	Status da doença	Meses após diagnóstico / último ITQ aplicado	Citogenética	Molecular ^{PI}	Resistência a mutações	citogenética em 6 meses		Citogenética	Molecular ^{PI}	
1	RHC	13 / Im	Ph+ 5%	3,38%	Nenhuma	RCC		RCC	<0.0032%	26
2	RHC	152 / Im	Ph+ 5%	0,29%	T315I	RCC		RCC	0,000072	24
3	RCC	27 / Das	Ph+ 0%	0,32%	T315I	RCC		RCC	<0.0032%	22
4	RHC	124 / Im	Ph+ 15%	0,89%	Desconhecido	RCC		RCC	<0.0032	18
5	RHC	14 / Das	Ph+ 95%	9,09%	Nenhum	Ph+ 90%		RCP	2,24	18

Abreviaturas: FC = fase crônica; RHC = resposta hematológica completa; RCC = resposta citogenética completa; RCP = resposta citogenética parcial; PI = padrão internacional; RMC = resposta molecular completa; Im = imatinibe; Das = dasatinibe.

3.2.4 Tojo A et al (2017) Int J Hematol (artigo peer reviewed)

*Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study*⁷⁴

Este estudo teve o objetivo de avaliar o uso de ponatinibe em pacientes japoneses adultos com LMC em todas as fases, resistentes ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe, ou com LLA Ph+ apresentando resistência ou intolerância a pelo menos 1 ITQ.

Trata-se de um ensaio clínico, aberto, não randomizado, multicêntrico, no Japão, de Fases 1 e 2. Os pacientes foram tratados em ciclos de 28 dias por até 60 meses ou até progressão da doença ou intolerância.

Os desfechos primários para o estudo de fase 2 foram RCM em 12 meses para pacientes com LMC em FC e RHM em qualquer momento nos 6 primeiros meses, para pacientes com doença acelerada (LMC em FA / CB e LLA Ph+ (Fase 2). Os desfechos secundários foram RHC, RMM, SLP e SG.

Foram incluídos 35 pacientes (23 no estudo de fase 2) com mediana de idade de 62 anos (30-77), sendo a maioria composta por homens (57%), com tempo desde o diagnóstico de 2,1 anos (média), sendo que 85% já haviam sido tratados com 2 ou mais ITQs. 40% do grupo apresentava mutação em T315I (3 no grupo LMC em FC e 11 no grupo em FA).

O estudo dividiu os pacientes em dois grupos: LMC em FC (17 pacientes), e LMC em fases avançadas (2 em FA e 4 em CB) e, ainda, 12 pacientes com LLA Ph+ (cujos resultados não serão exibidos, por não ser objeto desta solicitação).

3.2.4.1. Tojo (2017): Resultados de eficácia na LMC

A RCM foi atingida por 11 pacientes (65%) com LMC em FC, sendo 10 respostas completas e 1 parcial. RHM foi atingida por 11 pacientes (61%) com doença em estágios avançados, sendo 10 respostas completas. De 14 pacientes com mutação em T315I, 9 (64%) atingiram os desfechos primários, sendo 2 de 3 com LMC em FC e 7 de 11 em fases avançadas. Os outros desfechos secundários podem ser vistos na Tabela 27.

Tabela 27 Tojo (2017): Resultados em 12 meses para as respostas citogenética, hematológica e molecular

Resposta, n (%)	LMC – FC (n=17)	LMC – fases avançadas (n=18)
RCM	11 (65%)	8 (44%)
RCC	10 (59%)	7 (39%)
RCP	1 (6%)	1 (6%)
Tempo estimado até RM, mediana, meses	5,5	1,9
Tempo até RCM para respondedores, mediana (faixa), meses	2,8 (2,8-11,0)	1,0 (0,8-3,7)
RHM	NA	11 (61)
RHC	16 (94%)	10 (56%)
nLMC	NA	1 (6)
Tempo estimado até RHM / RHC, mediana, meses	0,3	0,7
Tempo até RHM / RHC para respondedores, mediana (faixa), meses	0,3 (0,1-1,8)	0,5 (0,3-1,8)

RMM – avaliação do sangue periférico	6 (35%)	1 (6%)
RM ⁴	5 (29%)	1 (6%)
RM ^{4,5}	4 (24%)	0
RM ⁵	0	0
Tempo estimado até MMR, mediana, meses	NR	NR
Tempo até MMR para respondedores, mediana	2,8 (2,8-13,8)	1,9 (1,9-1,9)

Obs.: NA = não aplicável; NR = não alcançado; nLMC = sem evidências de leucemia; RCC = resposta citogenética completa; RCM =, resposta citogenética maior; RCP = resposta citogenética parcial; RHC = resposta hematológica completa; RHM = resposta hematológica maior; RMM = resposta molecular maior; RM⁴ / ^{4,5} / ⁵ = resposta molecular com redução em Log 4, 4,5 e 5

Para os pacientes com LMC em FC, estimativas de mediana de SLP e SG não foram atingidas. Estimadas para o período de 12 meses, a SLP e a SG foram de 81% e 100%, respectivamente (Figura 11). Para pacientes em fases avançadas, a SLP e SG foram em média 3,3 meses (0,3-17,3) e 10,2 meses (0,3-26,8), respectivamente (Figura 12).

Figura 11 Tojo (2017): Resultados de SLP (a) e SG (b) na LMC em FC

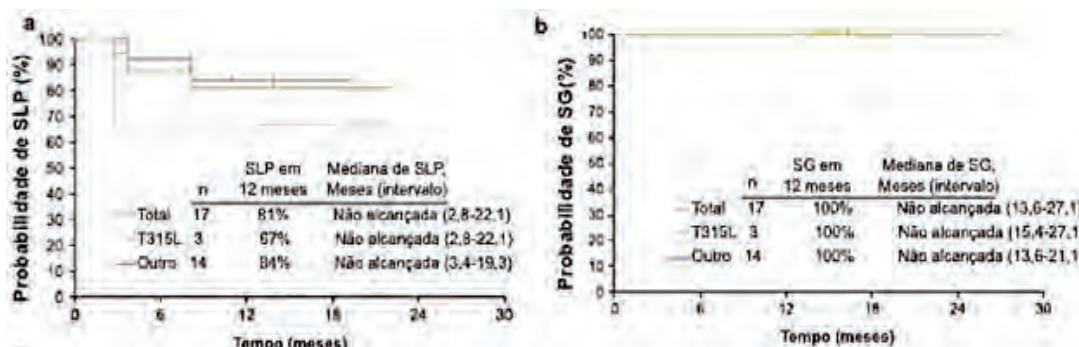
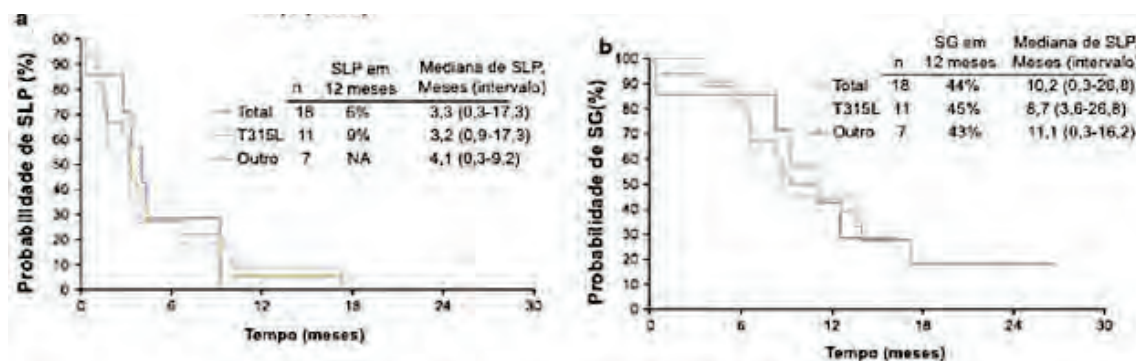


Figura 12 Tojo (2017): Resultados de SLP (a) e SG (b) na LMC em FA e CB



3.2.4.2. Tojo (2017): Resultados de segurança na LMC

Os EAs mais frequentes foram trombocitopenia, pirexia, hipertensão, neutropenia, aumento de lipase, pele seca e rash. EAs que levaram à redução da dose ou interrupção do ponatinibe ocorreram em 82% e 33% dos pacientes na LMC em FC e nas demais fases, respectivamente.

Dois pacientes em cada um desses grupos descontinuaram o tratamento devido aos EAs.

EAs graves foram ocorreram em 15 pacientes (43%), sendo os mais frequentes infarto do miocárdio e febre. O principal EA não hematológico de graus 3 ou 4 foi hipertensão arterial, que ocorreu em 37% dos participantes, seguido de aumento de lipase (17%) e febre (14%). Os principais eventos hematológicos graves foram trombocitopenia (57%), neutropenia (34%), e leucopenia (26%). Cinco pacientes tiveram eventos arteriais oclusivos, sendo três com LMC em FC.

Ao longo do estudo, nenhuma morte ocorreu no grupo de pacientes com LMC em FC. Três mortes foram registradas no grupo das doenças avançadas, sendo 2 pacientes com LMC em progressão e 1 com LLA Ph+, por falência hepática.

Em conclusão, o estudo sugere que o ponatinibe foi efetivo em pacientes japoneses. Os dados de segurança apontam para uma dose inicial segura de 45mg/dia.

3.2.5 Shacham-Abulafia A et al (2018) Clin Lymphoma, Myelom Leuk (artigo peer reviewed)

*Real-Life Experience With Ponatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Multicenter Observational Study*⁷⁵

Nesse estudo observacional retrospectivo, os autores avaliaram 37 pacientes com LMC, sendo 21 em FC, 6 em FA e 10 em CB, em sete centros em Israel. Os pacientes tinham média de idade de 43 anos e todos tinham falhado a pelo menos um ITQ. O tempo médio de acompanhamento foi de 14 meses (1-51). A taxa de resposta foi de 85% (n=29), dos quais 53% e 47% obtiveram RCC e RMM, respectivamente. O tempo médio de SG de todos pacientes foi estimada em 36 meses (18-54). A SG estimada em 4 anos foi de aproximadamente 55%, para o grupo total de pacientes.

Os dados demográficos e as características clínicas dos pacientes no início do ponatinibe são apresentados na Tabela 28.

Tabela 28 Shacham-Abulafia (2018): Dados demográficos e características clínicas basais dos pacientes

Características	FC-LMC 21 pacientes	FA-LMC 6 pacientes	FB-LMC 10 pacientes	Total 37 pacientes
<i>Idade, anos</i>				
Mediana	40	49	49	43
Faixa	13-82	43-66	9-71	9-82
<i>Sexo</i>				
Masc.	17 (81)	3 (50)	7 (70)	26 (72)
Fem.	4 (19)	3 (50)	3 (30)	11 (28)
<i>ITQs prévios</i>				
1	5 (24)	0	3 (30)	8 (22)
2	5 (24)	1 (17)	4 (40)	10 (27)
3	11 (52)	5 (83)	3 (30)	19 (51)
<i>Mutações ABL1</i>				
Mutação T351I	4/20 (20)	1/5 (20)	4/10 (40)	9/35 (26)

Outra ^a	6/20 (30)	0 (0)	3/10 (30)	9/35 (26)
<i>Tempo entre o diagnóstico e o ponatinibe, meses</i>				
Mediana	39	142	20	47
Faixa	1-215	59-192	1-46	1-215
<i>Indicações do ponatinibe</i>				
Falha no tratamento anterior	18/18 (100)	5/6 (83)	10 (100)	33/34 (97)
Intolerância no tratamento anterior	0 (0)	1/6 (17)	0 (0)	1/34 (3)
<i>Fatores de risco vasculares</i>	8 (40)	1 (12,5)	0 (0)	9 (27)
<i>IM ou AVC prévio</i>	0 (0)	2 (25)	1 (20)	3 (9)

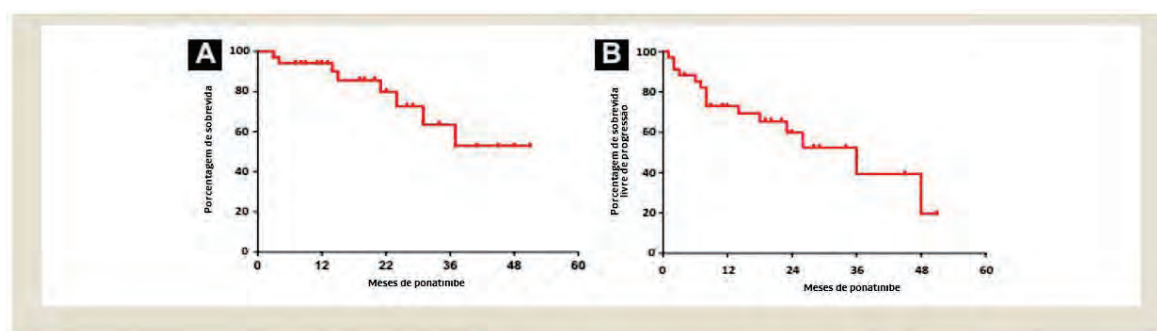
Dados apresentados como mediana e intervalo, n (%), ou n/total válido (%)

Abreviaturas: AVC = acidente vascular cerebral; FA = fase acelerada; FB = fase blástica; FC = fase crônica; LMC = leucemia mieloide crônica; IM = infarto do miocárdio; ITQs = inibidores de tirosina-quinase.

^a Três pacientes apresentavam T35I e outras mutações.

A SLP média foi de 26 meses (12-40 meses) e a mediana da SG foi de 36 meses (18-54 meses) (Figura 13).

Figura 13 Shacham-Abulafia (2018): Resultados de SG (A) e SLP (B) para a população total



Em conclusão, o receio quanto ao risco de complicações vasculares, a retirada temporária do medicamento do mercado logo após ter sido aprovado, e a disponibilidade de tratamentos alternativos levaram ao uso de ponatinibe como um "medicamento de nicho" reservado para uma população única de pacientes excepcionalmente jovens com LMC, com ou sem a mutação T315I. Mesmo assim, em condições de mundo real, o ponatinibe tem sido administrado principalmente em doses mais baixas e às vezes apenas como uma ponte para o TMO alogênico. Nestes pacientes, a maioria dos quais apresentava doença resistente a tratamentos anteriores, a droga se demonstrou eficaz, com resposta alcançada para a maioria dos pacientes. No entanto, EAs graves levaram à descontinuidade do medicamento para muitos dos pacientes, 2 dos quais morreram em consequência deles

3.2.6 Heiblig M et al (2018) *Exp Hematol* (artigo peer reviewed)

*Ponatinib evaluation and safety in real-life chronic myelogenous leukemia patients failing more than two tyrosine kinase inhibitors: the PEARL observational study*⁵⁸

Esta publicação refere-se a um estudo observacional retrospectivo e multicêntrico, elaborado para avaliar a eficácia e a segurança do ponatinibe em adultos com LMC resistentes ou intolerantes a pelo menos dois ITQs ou com mutação T315I, em qualquer fase da doença em hospitais franceses.

48 prontuários de pacientes com LMC em FC, 6 em FA e 8 em CB foram analisados entre maio de 2013 e janeiro de 2014. A análise foi concentrada nos pacientes em FC, sendo 50% homens, com mediana de idade de 53,2 anos (17,8-76,2) ao diagnóstico e 60 anos (20-82) quando iniciaram o uso do ponatinibe. Ao diagnóstico da FC, apenas três pacientes (6,25%) apresentaram anormalidades citogenéticas. As características dos pacientes, bem como os parâmetros hematológicos estão resumidos na Tabela 29.

Tabela 29 Heiblig (2018): Características demográficas e clínicas dos pacientes no início do uso de ponatinibe

	Fase crônica (n = 48)	Fase acelerada (n = 6)	Crise blástica (n = 8)
Homens/mulheres (proporção)	1	1	1
Idade média em anos (intervalo)	47,6 (17,8 - 76,2)	53,5 (18,0 - 75,2)	53,3 (22,7 - 70,1)
<i>Pontuações (% de pacientes)</i>			
Escore Sokal			
Baixo	12,5%	-	-
Médio	33,3%		
Alto	29,2%		
Desconhecido	25,0%		
Escore Hasford			
Baixo	16,6%	-	-
Médio	33,4%		
Alto	16,6%		
Desconhecido	33,4%		
<i>Parâmetros hematológicos</i>			
Leucócitos (mil/L, mediana) (intervalo)	138,8 (9,9 - 529)	142 (5,9 - 328)	168,9 (12 - 479)
Hb (g/dL, mediana) (intervalo)	11,5 (7 - 15,9)	11,4 (9,8 - 13,3)	9,5 (7,6 - 11,4)
Plaquetas (mil/L, mediana) (intervalo)	467 (80 - 2573)	546 (47 - 2240)	416 (89 - 1344)
Monócitos (mil/L, mediana) (intervalo)	2,28 (0 - 59)	6,48 (0,2 - 12,7)	1,47 (0 - 36)
ACA ao diagnóstico (%)	3 (6,25%)	0	4 (50%)
ACA principais	1 (2,1%)	0	3 (37,5%)
ACA menores	2 (4,2%)	0	1 (12,5%)

Abreviaturas: Hb = concentração de hemoglobina; ACA = anormalidades cromossômicas adicionais. Os detalhes sobre os escores Sokal e Hasford podem ser encontrados no Anexo II

Em relação ao histórico médico, oito pacientes (17%) tinham hipertensão, dois eram diabéticos, nove (19%) tinham dislipidemia (todos tratando com estatinas), 19 (40%) eram fumantes ativos e 21 (44%) apresentavam alterações cardiovasculares preexistentes antes do início do ponatinibe. As medianas do peso foram 66 kg (50-107) e do Índice de Massa Corpórea (IMC) de 23,9 kg/m² (17,8-42,9). Para os pacientes em FC, a mediana do acompanhamento foi de 26,5 meses (2-42) desde o início do ponatinibe e 102,5 meses (27-230) desde o diagnóstico. Esses dados são apresentados na Tabela 30.

Tabela 30 Heiblig (2018): Fatores que influenciam os efeitos do ponatinibe

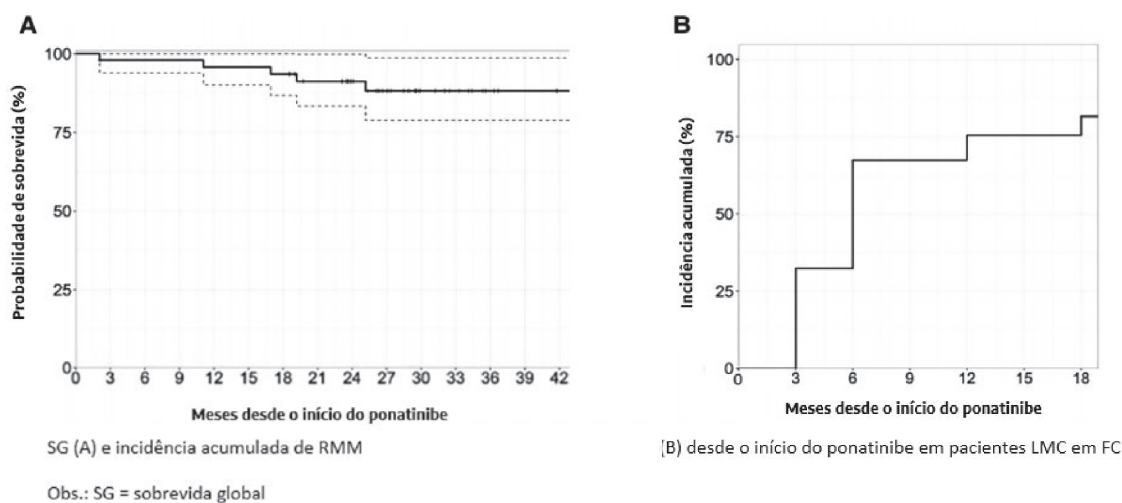
	Fase crônica (n = 48)	Fase acelerada (n = 6)	Crise blástica (n = 8)
<i>Uso prévio de ITQ antes do início do ponatinibe (%)</i>			
≥ 2 ITQs	13/48 (27,1%)	3/6 (50%)	3/8 (37,5%)
≥ 3 ITQs	32/48 (66,7%)	3/6 (50%)	5/8 (62,5%)
Sem exposição ao nilotinibe	9/48 (18,75%)	2/6 (33,3%)	1/8 (12,5%)
<i>Mutações antes do início do ponatinibe (%)</i>			
T315I	12/48 (25%)	2/6 (33,3%)	3/8 (37,5%)
Outras mutações que conferem resistência aos ITQs	10/48 (20,8%)	2/6 (33,3%)	3/8 (37,5%)
<i>Mediana de follow-up desde o diagnóstico, meses (intervalo)</i>	102,5 (27-230)	40,1 (16,2-127,2)	44 (10-152)
<i>Comorbidades identificadas antes do início do ponatinibe</i>			
Sobrepeso (%)	12/48 (25%)	1/6 (16,7%)	3/8 (37,5%)
IMC, mediana (intervalo)	23,9 (17,8-42,9)	22 (18,2-31,2)	23,4 (20,4-30)
Dislipidemia (%)	9/48 (18,75%)	1/6 (16,7%)	0
Diabetes mellitus (%)	2/48 (4,2%)	1/6 (16,7%)	0
Fumante ativo (%)	19/48 (39,6%)	4/6 (66,7%)	1/8 (12,5%)
Hipertensão (%)	8/48 (16,7%)	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)
Coronaropatia/doença arterial obstrutiva periférica (%)	8/48 (16,7%)	1/6 (16,7%)	2/8 (25%)
Acidente vascular cerebral (%)	3/48 (6,25%)	1/6 (16,7%)	0
Isquemia arterial/venosa	1/48 (2,1%)	0	1/8 (12,5%)

Como terapia em 1ª linha na FC, 2/48 pacientes receberam nilotinibe, 4/48 receberam dasatinibe e todos os outros receberam imatinibe, por uma mediana de 22 (2-132) meses. Na 2ª linha, 52% dos pacientes receberam dasatinibe e 42% nilotinibe por uma mediana de 14 (0,5-64) meses; 66,7% dos pacientes receberam todos os três TKIs (imatinibe, nilotinibe e dasatinibe) e apenas nove (18,75%) não foram expostos ao nilotinibe. Três pacientes desenvolveram mutação T315I após o imatinibe. No início do uso do ponatinibe, 25% abrigavam mutação T315I e 20,8% outras mutações. O gatilho para o início do ponatinibe foi resistência ou intolerância ao ITQ prévio em 71% e 23% dos casos, respectivamente, e em 6% dos pacientes foram observadas ambas as causas. A mediana da dose diária administrada de ponatinibe foi 45mg (15-45).

Entre os pacientes com LMC em FC, a mediana do tempo de utilização do ponatinibe foi de 26,5 (2-42) meses desde o início do tratamento e 102,5 (27-230) meses desde o diagnóstico da doença. Durante o período de acompanhamento do ensaio, 8 pacientes morreram (6 devido a progressão da doença, 1 por IAM e 1 por doença obstrutiva arterial periférica). As probabilidades de SG foram de 95,7% (90%-100%) e 81,5% (71%-94%) nos prazos de 12 e 36 meses, respectivamente. Em 6 meses, 64,8% dos pacientes alcançaram RCC ou acima. A taxa de pacientes que não apresentaram resposta foi de 26,1% na coorte como um todo. De forma geral, a incidência cumulativa de RMM entre os pacientes tratados com ponatinibe foi 66,7% (52%-83%) e 81,8% (69%-95%) em 6 e 18 meses, respectivamente (Figura 14). Neste grupo, 14,5% dos pacientes precisaram suspender o uso de ponatinibe devido a eventos adversos

hematológicos; além disso, 40% dos pacientes apresentaram variados EAs de graus 1 ou 2 (pancreáticos, hepáticos e dermatológicos).

Figura 14: Heiblig et al (2018): Incidência cumulativa de RMM



Entre os pacientes com LMC em FA ou em CB, 33% e 12,5% atingiram ao menos a RMM em 40 e 44 meses, respectivamente. TMO foi realizada em 2/6 e 3/8 dos pacientes em FA e CB, respectivamente. Ao final do período de acompanhamento, 33,3% e 62,5% dos pacientes com LMC em FA e CB, respectivamente, haviam falecido devido à refratariedade ou progressão da LMC. As medianas de SG foram de 42 e 7,4 meses, respectivamente (números não ajustados para pacientes submetidos a TMO).

No que diz respeito aos eventos adversos cardiovasculares, aqueles considerados significativos (incluindo novos casos e desestabilização do quadro, requerendo mudanças na terapia antihipertensiva) foram observados em 46,8% dos pacientes após um prazo mediano de 5,8 (0,1-25,4) meses após o início do ponatinibe. A hipertensão arterial foi o EA mais comum, sem ter sido diretamente relacionada a algum óbito. Ocorreram 11 eventos trombóticos, sendo 3 IAMs (um fatal), 2 AVCs (um acidente cerebrovascular isquêmico transitório e um oclusivo), um caso de isquemia aguda em membro inferior (fatal por múltiplas complicações após cirurgia), dois casos de doença arterial oclusiva periférica e 3 casos de trombose venosa profunda. A mediana de tempo para a ocorrência de eventos trombóticos foi de 5,5 (0,5-17,7) meses após o início do tratamento com ponatinibe.

Neste estudo, foi analisada a eficácia e a toxicidade do ponatinibe em um cenário de mundo real, sem qualquer seleção da população de pacientes com LMC e com acompanhamento em hospitais universitários e não universitários. Apesar de ser um estudo observacional, todos os dados foram registrados individualmente e monitorados no local, na medida do possível, garantindo a confiabilidade dos dados coletados.

Em relação à eficácia, as taxas de resposta e de SG foram notáveis ao se considerar uma população de pacientes com LMC intensamente pré-tratada, semelhantes aos observados no ensaio PACE, com 90,7% dos pacientes vivos em 2 anos. A ocorrência de mutações não afetou as taxas de SG.

Diferentemente do ensaio PACE, neste estudo observacional foi possível avaliar a presença de fatores de risco e doenças cardiovasculares subjacentes, assim como os seus tratamentos, ao

administrar o ponatinibe na grande maioria dos pacientes.

Concluindo, o ponatinibe mostrou ter uma notável eficácia para a RH, RC e RM em uma população de pacientes com LMC intensamente pré-tratados em um cenário da vida real, com perfil de segurança comparável aos resultados dos ensaios de fases 1 e 2 do ensaio PACE. Os EA cardiovasculares devem ser detectados nos estágios iniciais do tratamento, para que este forneça o maior benefício para os pacientes com LMC.

3.2.7 Breccia M et al (2018) *Ann Hematol* (artigo peer reviewed)

*Ponatinib as second-line treatment in chronic phase chronic myeloid leukemia patients in real-life practice*⁷⁶

Este foi um estudo elaborado em condições de mundo real, com a coleta retrospectiva de dados de 29 pacientes com LMC em FC que receberam ponatinibe como 2ª linha de tratamento, sendo 2 deles portadores da mutação T315I.

A média de idade foi de 54 anos e com escore Sokal de baixo risco em 2 indivíduos, risco intermediário em 17 e alto risco em 10. Na 1ª linha de tratamento, 11 pacientes haviam sido tratados com dasatinibe, 15 com nilotinibe e 3 com imatinibe. As melhores respostas obtidas neste grupo foram:

- RHC sem resposta citogenética em 6 pacientes (20,6%)
- RC mínima em 3 pacientes (10,3%)
- RCC em 6 pacientes (20,6%)
- RMM em 4 pacientes (13,8%)
- Nenhuma resposta em 10 pacientes (34%)

Das razões para a troca da terapia por ponatinibe, em 13 pacientes a causa foi resistência secundária (1 após imatinibe, 5 após dasatinibe e 7 após nilotinibe), 11 por resistência primária (6 após nilotinibe e 5 após dasatinibe), 3 por intolerância (2 após nilotinibe e 1 após dasatinibe) e 2 pela presença da mutação T315I (após imatinibe).

A mediana do tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento com ponatinibe foi 16 meses. O ponatinibe foi iniciado na dose diária de 45 mg em 59% dos pacientes, 30 mg em 38% dos pacientes e 15 mg em 3% dos pacientes. Após alcançar a resposta citogenética, as doses diárias foram reduzidas de 45 mg para 30 mg em 4 pacientes e de 30 mg para 15 mg em 4 pacientes; em 2 pacientes, a redução de 45 mg para 30 mg foi devida a intolerância. Em um período de acompanhamento de 12 (3-24) meses, foram observadas as respostas apresentadas na Tabela 31.

Nas conclusões, os autores afirmaram que os dados obtidos confirmam o papel do ponatinibe no cenário de 2ª linha, em particular naqueles pacientes com mecanismos de resistência que aparentemente independem do BCR-ABL1, tratados previamente com ITQs de segunda geração, e sugerem que são necessários outros estudos prospectivos em uma coorte maior de pacientes para confirmar a eficácia e a segurança observados.

Tabela 31 Brecia (2018): Melhores respostas e resultados de segurança

n	Razão para switch	Dose inicial (n)	ITQ prévio (n)	Melhor resposta (n)	Segurança (n)
11	Resistência primária	45 mg (11)	Nilotinibe (6) Dasatinibe (5)	RCP (2) RCC (2) MR ³ (3) Falha (4)	Elevação lipase (2) Hipertensão (2) Rash cutâneo (3) Trombocitopenia grau 3 (4)
13	Resistência secundária	45 mg (4) 30 mg (9)	Nilotinibe (7) Dasatinibe (5) Imatinibe (1)	RM ^{3,5} (8) RM ^{4/4,5} (5)	Hipertensão (1) Rash cutâneo (2) Neutropenia grau 3 (3)
2	Intolerância grave + risco molecular	30 mg (2)	Nilotinibe (2)	RM ^{4,5} (2)	–
1	Intolerância grave	15 mg (1)	Dasatinibe (1)	RM ^{4,5} (1)	–
2	T315I	45 mg (2)	Imatinibe (2)	RM ^{4,5} (2)	Trombocitopenia grau 3 (1)

Obs.: n = número de pacientes; RCC = resposta citogenética completa; RCM = resposta citogenética maior; RM = resposta molecular (Log)

3.2.8 Caocci G et al (2019) Hematol Oncol (artigo peer reviewed)

*Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart*⁷⁷

Este foi um estudo observacional retrospectivo que avaliou a segurança do uso de ponatinibe no tratamento da LMC em 17 centros na Itália, coletando dados de mundo real para 85 pacientes consecutivos que apresentavam história prévia de doença cardiovascular (IAM, angina *pectoris*, AVC, AIT e doença arterial periférica). Os pacientes foram estratificados em relação ao risco de ocorrência de eventos arteriais oclusivos (EAOs) de acordo com o sistema SCORE^{§§§§}, separando em dois grupos: risco baixo ou moderado (SCORE ≤5%) e risco alto (SCORE >5%). Os dados dos pacientes foram acompanhados durante 60 meses (5 anos) e os dados registrados cumulativamente.

O objetivo primário do estudo foi estabelecer a incidência de eventos arteriais oclusivos recorrentes e sua associação com fatores de risco baseados no parâmetro SCORE. Os objetivos secundários foram avaliar o papel de medidas profiláticas para prevenir esses eventos e relatar os procedimentos para gerenciá-los na prática médica.

O tempo médio de exposição ao ponatinibe foi de 28 meses (3-69). Além do parâmetro SCORE, foram adicionados outros fatores de risco: diabetes, IMC >25,5 Kg/m², insuficiência renal moderada / alta e dislipidemia.

O ponatinibe foi administrado na dose de 45 mg/dia em 40% dos pacientes, 30 mg/dia em 42,3% e 15 mg/dia em 17,7%. A profilaxia para eventos trombóticos foi definida pelo risco, usando 100 mg/dia de ácido acetilsalicílico para pacientes sem antecedentes trombóticos, ou associação de ácido acetilsalicílico com outros antiagregantes plaquetários (p.ex., ticlopidina ou clopidogrel), ou anticoagulantes, naqueles em risco secundário.

A mediana do tempo decorrido entre o início do uso de ponatinibe e a ocorrência de EAOs foi

^{§§§§} SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) é uma estimativa de risco de 10 anos óbito por doença cardiovascular baseada em sexo, idade, tabagismo, pressão sistólica e nível total de colesterol¹¹⁰

16 (1-61) meses. A taxa acumulada de eventos arteriais oclusivos em 60 meses foi de 25,7%, tendo maior frequência em pacientes com alta pontuação SCORE ⁷⁸ e em pacientes com idade superior a 60 anos, sendo que os pacientes com dessa faixa etária apresentaram incidência significativamente menor de EAOs quando tratados com 100 mg/dia de aspirina em comparação com aqueles que não fizeram uso dessa profilaxia antitrombótica (33% vs 61%, $p<0,05$). A hipertensão arterial foi observada em 14% dos pacientes.

A Figura 15 mostra que a incidência cumulativa de EAOs foi significativamente maior entre os pacientes com a avaliação SCORE $>5\%$ (risco alto), enquanto a correlação entre esses eventos e a dose de ponatinibe é apresentada na Figura 16. Neste estudo, as variações de dose de ponatinibe não mostraram correlação com os EAOs; os autores sugerem que as diferenças observadas na frequência de EAOs entre as várias publicações possam estar associadas com fatores diversos, como idade, presença de comorbidades, risco CV na linha de base, dose inicial de ponatinibe e número de linhas prévias de tratamento com ITQs.

Esse resultados colaboram para elaboração, por parte de equipe de saúde, de estratégias personalizadas de prevenção baseadas em fatores de risco.

Um outro estudo dos mesmos autores, também publicado em 2019, analisou pacientes com histórico de evento arterial oclusivo, que foram tratados para LMC com diferentes ITQs de 2ª e 3ª gerações, reportando que taxa de recorrência desses eventos adversos foi mais frequente nos pacientes que receberam nilotinibe ($76,7\% \pm 14,3\%$), seguido daqueles que utilizaram ponatinibe ($64 \pm 20,1\%$) e, por último, dasatinibe ($44\% \pm 24,2\%$) ⁷⁹

Em conclusão, este estudo confirma o risco aumentado de EAs por oclusão arterial em pacientes com LMC tratados com ponatinibe na vida real (embora menor do que os tratados com nilotinibe), apresentando uma alta taxa de risco segundo a avaliação SCORE. Os resultados enfatizam a necessidade de estratégias de prevenção personalizadas com base em fatores de risco cardiovasculares em estreita integração com cardiologistas, angiologistas e cirurgiões vasculares.

Figura 15 Caocci (2018): Incidência cumulativa de EAOs em função da avaliação SCORE

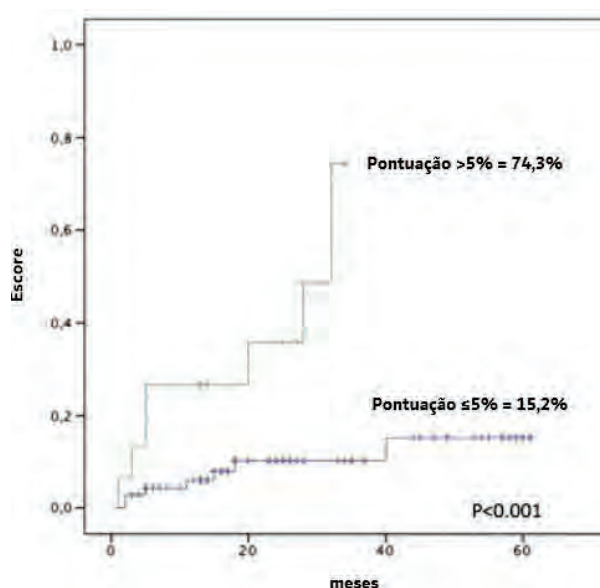
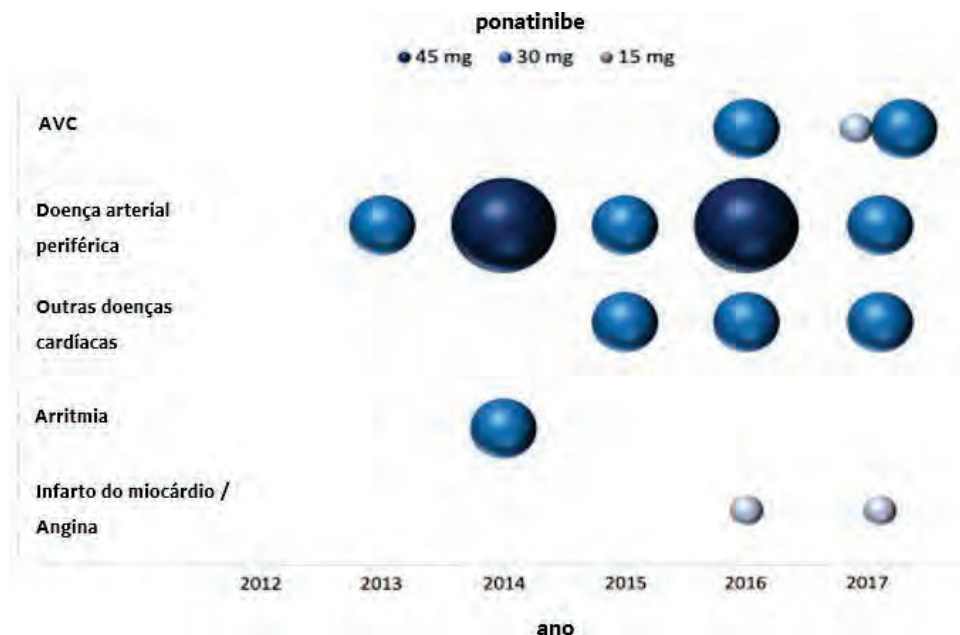


Figura 16 Caocci (2018): Representação de 14 EAOs em função da dose de ponatinibe



Obs.: exibição de 14 eventos oclusivos que ocorreram entre 2012 e 2017 em 85 pacientes tratados com diferentes doses de ponatinibe. O diâmetro de cada esfera representa a dose de ponatinibe (15, 30 ou 45 mg)

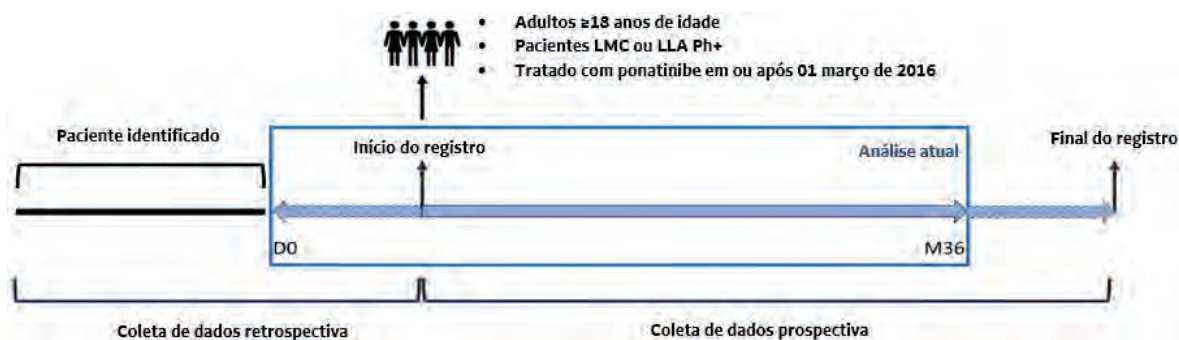
Sugere-se que os pacientes com idade de 60 anos ou mais, tratados com ponatinibe, devem realizar profilaxia com ácido acetilsalicílico na dose de 100 mg/dia. Os dados sobre a eficácia da profilaxia primária precisam ser confirmados em coortes maiores de pacientes e em estudos prospectivos randomizados

3.2.9 Devos T et al (2021) Ann Hematol (artigo peer reviewed)

*Clinical outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with ponatinib in routine clinical practice—data from a Belgian registry*⁸⁰

Este estudo teve como objetivo avaliar os resultados na prática clínica do uso de ponatinibe em pacientes com LMC ou LLA Ph1+ tratados na Bélgica entre 2016 e 2019.

Figura 17: Devos (2021): desenho do estudo



Obs.: D0 = início do estudo (01/03/2016, 1º dia de fornecimento do ponatinibe; M = mês; LMC = leucemia mieloide crônica; LLA Ph+: leucemia linfóide aguda Filadélfia +

O estudo foi multicêntrico, prospectivo e observacional, envolvendo 20 centros de tratamento na Bélgica, sendo incluídos pacientes adultos com mais de 18 anos, diagnosticados com LMC em todas as fases, ou com LLA Ph1+ e que iniciaram o tratamento com ponatinibe entre 01/03/2016 até 01/03/2019 (alguns pacientes que já haviam iniciado o uso de ponatinibe antes desse período também foram incluídos). Foram excluídos os pacientes que haviam participado em algum ensaio clínico anterior. O desenho do estudo é apresentado pela Figura 17.

As análises de subgrupos foram estratificadas pela doença (LLA Ph+ versus LMC) e, dentro de cada doença, para aqueles que iniciaram o ponatinibe por intolerância ao tratamento anterior ou por outros motivos (progressão, recidiva, refratariedade ou mutação T315I). Além destas, também foram analisados subgrupos de pacientes que haviam sido submetidos a TMO alogênico antes de iniciar o tratamento com ponatinibe e, ainda, os pacientes que apresentaram RMM com melhor resposta ao ponatinibe.

Uma análise de sensibilidade foi realizada para investigar a ocorrência de desequilíbrios na população de pacientes com LMC, devido à inclusão de casos em fases avançadas da doença.

Um total de 33 pacientes com LMC e 17 com LLA Ph + foram incluídos neste registro, conforme demonstrado na Tabela 32. Entre os pacientes com LMC, 30 estavam em FC, 1 em FA, 1 em CB mieloide e 1 em CB linfoide. De 14 pacientes com LMC e 11 com LLA Ph+ que apresentavam algum tipo de mutação, 6 e 6 apresentavam a mutação T315I, respectivamente.

Tabela 32 Devos (2021): Características basais dos pacientes

	Todos (N = 50)	Pacientes LMC (N= 33)	Pacientes LLA Ph+ (N= 17)
Idade em anos, mediana (intervalo)	58 (19 - 83)	58 (19 - 83)	56 (28 - 80)
Idade em anos. média (DP)	56,22 (15,56)	56,8 (15,62)	55,1 (15,86)
Mulher, n (%)	19 (38%)	12 (36%)	7 (41%)
<i>Linhas anteriores de ITQs, n (%)</i>			
1 ITQ	4 (8%)	3 (9%)	1 (6%)
2 ITQs	23 (46%)	12 (36%)	11 (65%)
≥3 ITQs	23 (46%)	18 (55%)	5 (29%)
<i>Presença de mutações, n (%)</i>			
T315I	12 (24%)	6 (18%)	6 (35%)
Outras	10 (20%)	5 (15%)	5 (29%) ^a
Não determinado	3 (6%)	3 (9%)	-
<i>Histórico médico, n (%)</i>			
Distúrbio do fígado	2 (4%)	-	2 (12%)
Distúrbio do pâncreas	2 (4%)	2 (6%)	-
Função renal reduzida	6 (12%)	2 (6%)	4 (24%)
Hipertensão	17 (34%)	11 (33%)	6 (35%)
Doença cardiovascular	19 (38%)	13 (39%)	6 (35%)
Tabagismo	13 (26%)	10 (30%)	3 (18%)
Diabetes	8 (16%)	5 (15%)	3 (18%)
Hiperlipidemia	5 (10%)	4 (12%)	1 (6%)
Hipercolesterolemia	6 (12%)	2 (6%)	4 (24%)
Abuso significativo de álcool	4 (8%)	4 (12%)	-
Outros	36 (72%)	21 (64%)	15 (88%)

Abreviaturas: LMC = leucemia mieloide crônica; LLA Ph+ = leucemia linfoblástica aguda com cromossomo Filadélfia positivo; ITQ = inibidor de tirosino-quinase; DP = desvio padrão; N = número total de pacientes; n = número de pacientes nas respectivas categorias

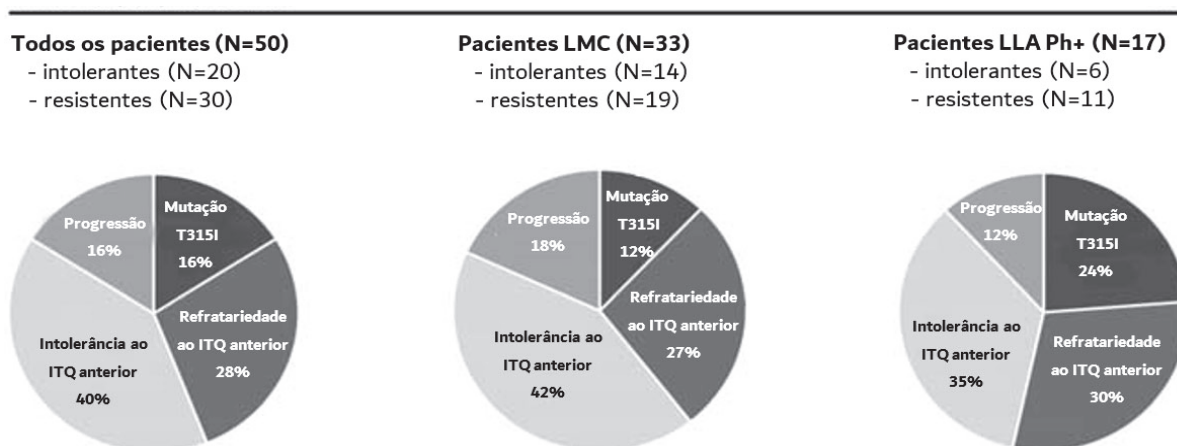
^a No total, havia 10 pacientes LLA Ph+ com mutações. Um paciente apresentava uma mutação T315I e outra mutação.

Imatinibe foi o ITQ de 1ª linha mais comum, sendo usado por 22 (67%) pacientes com LMC e 16 (94%) pacientes com LLA Ph+, enquanto o dasatinibe foi o ITQ de 2ª segunda linha mais comum, usado em 19 (58%) com LMC e 14 (82%) com LLA Ph+. O nilotinibe foi usado como terapia de 3ª linha em 7 (21%) com LMC e 4 (24%) com LLA Ph+, e bosutinibe como terapia de 4ª linha em 4 (12%) pacientes com LMC. Dois (6%) pacientes com LMC e 6 (35%) pacientes com LLA Ph+ haviam sido submetidos a TMO alogênico antes do tratamento com ponatinibe.

O tratamento com ponatinibe foi iniciado em 14 pacientes com LMC devido à intolerância a ITQ anterior (42%), em 6 pacientes devido à progressão durante o uso do ITQ anterior (18%), em 9 pacientes devido a recidiva ou refratariedade (ausência de resposta, refratariedade primária, recaída hematológica ou citogenética) para o ITQ anterior (27%), e em 4 pacientes devido à mutação T315I (12%).

Entre os pacientes com LLA Ph+, as razões para iniciar o tratamento com ponatinibe foram intolerância a ITQ anterior (6, 35%), progressão da doença (2, 12%), recidiva ou refratariedade (5, 30%), ou a mutação T315I (4, 24%), conforme ilustrado na Figura 18.

Figura 18 Devos (2021): Causas que levaram à indicação do tratamento com ponatinibe



Abreviaturas: LMC = Leucemia Mieloide Crônica; LLA Ph+ = Leucemia Linfoblástica Aguda com cromossomo Filadélfia positivo

A refratariedade ao ITQ anterior nesta figura incluiu ausência de resposta (refratariedade primária) e recidiva hematológica ou citológica ao ITQ prévio. As porcentagens podem não somar 100 devido a arredondamentos

O tempo desde o diagnóstico da LMC ou da LLA Ph+ e o início do tratamento com ponatinibe variou de 44 a 8.139 dias (22 anos) para pacientes com LMC e de 158 a 3.632 dias (~10 anos) para pacientes com LLA Ph+. A maioria dos pacientes (70% de CML e 76% de Ph+ ALL) receberam ponatinibe na dose inicial de 45 mg/dia. A dose inicial de 30 mg/dia foi usada em 12% dos pacientes com LMC e em 12% com LLA Ph+, e o início com dose de 15 mg/dia foi usada em 15% dos pacientes com LMC e em 12% dos pacientes com LLA Ph+. Um paciente com LMC iniciou a terapia com 15 mg de ponatinibe em dias alternados.

Houve uma diferença ao longo do tempo na proporção de pacientes com LMC que receberam a dose inicial de 45 mg/dia de ponatinibe. Entre os 10 primeiros pacientes incluídos no registro, 86% foram iniciados com essa dose, enquanto nos últimos 10 pacientes apenas 43%

começaram com 45 mg/dia.

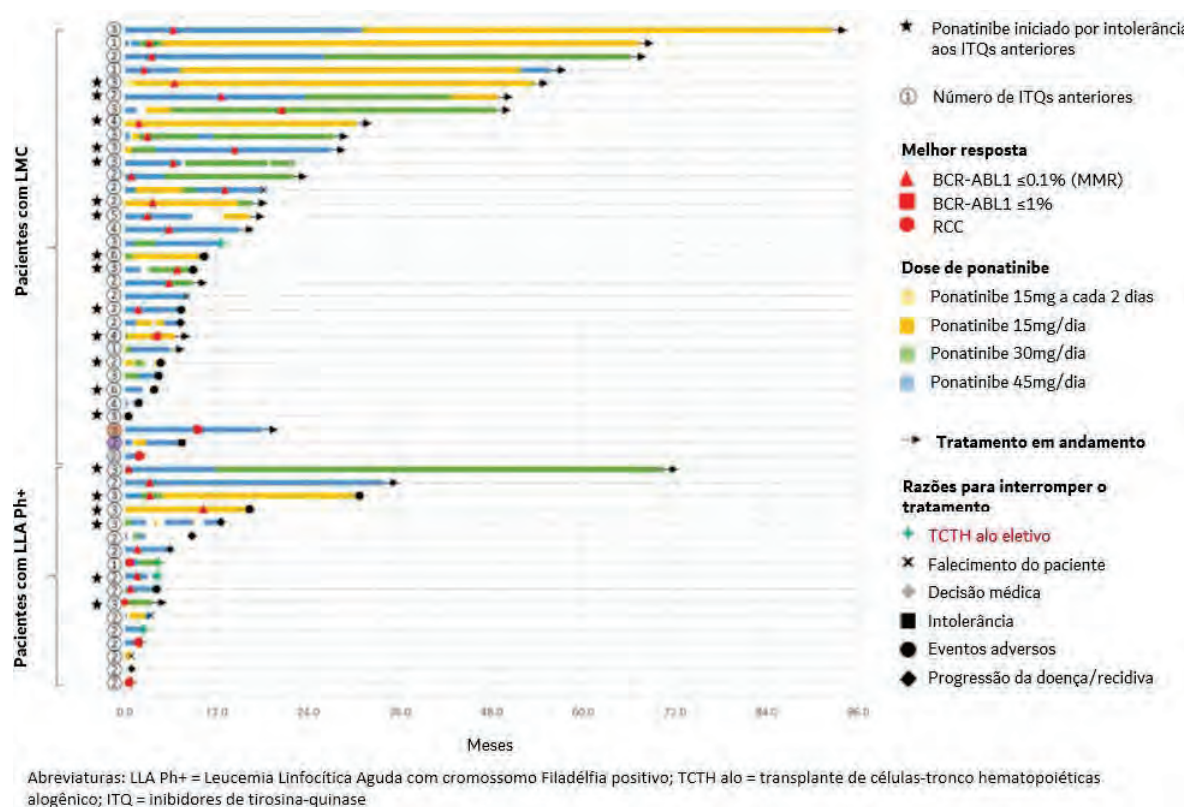
O tempo médio de acompanhamento foi de 449 dias (15-2.777) e 135 dias (variação, 26-2.114) para pacientes com LMC e LLA Ph+, respectivamente. A duração média do tratamento com ponatinibe foi de 380 dias (15-2.777) para pacientes com LMC e 123 dias (13–2.114) para LLA Ph+. Essas características detalhadas do tratamento estão demonstradas na Figura 19.

3.2.10.1. Devos (2021): Resultados de eficácia

A RMM foi alcançada como o melhor resposta em 26 pacientes, sendo 19 (58%) com LMC e 7 (41%) com LLA Ph+. Entre aqueles que iniciaram com as doses de 45 mg/dia, 30 mg/dia e 15 mg/dia, respectivamente 65%, nenhum e 60% atingiram a RMM. Dois (6%) pacientes com LMC e 3 (18%) pacientes com LLA Ph+ alcançaram RCC, incluindo 1 paciente com LLA Ph+ já que tinha RCC antes de começar o tratamento com ponatinibe.

Nove (27%) pacientes com LMC e 2 (12%) pacientes com LLA Ph+ não obtiveram nenhuma resposta. O tempo médio para a melhor a resposta foi de 151 dias (26-616) para pacientes

Figura 19 Devos (2021): Tratamento com ponatinibe detalhado por paciente



Entre os 20 pacientes que iniciaram o ponatinibe por causa de intolerância a ITQs anteriores, a RMM foi a melhor resposta obtida por 9 (64%) pacientes com LMC e 4 (67%) pacientes com LLA Ph+. Todos esses dados estão demonstrados na Figura 20.

O tempo médio para a melhor resposta em pacientes que iniciaram o ponatinibe devido à intolerância anterior a ITQs foi de 159 dias (51-431) em pacientes com LMC e 73 dias (14-308) em pacientes com LLA Ph+. Entre os 30 pacientes que iniciaram o ponatinibe por razões diferentes de intolerância a ITQs, 10 (53%) pacientes com LMC e 3 (27%) pacientes com LLA

Ph+ obtiveram RMM como melhor resposta. O tempo médio para a melhor resposta nesses pacientes foi de 140 dias (26-616) e de 36 dias (19-97), respectivamente. Uma análise de sensibilidade, excluindo os 3 pacientes com LMC em FA ou CB, não mostrou nenhuma diferença na porcentagem de pacientes com LMC que iniciaram o ponatinibe devido à intolerância e que alcançaram RMM como melhor resposta em comparação com aqueles que não mostraram intolerância com RMM como melhor resposta.

A SG estimada foi de 85,3% para LMC e 85,6% para LLA Ph+, todos os pacientes com mais de 3 anos de duração do registro. A SLP estimada foi de 81,6% para LMC e 48,9% para LLA Ph+. As curvas de SG e SLP são apresentadas na Figura 21.

20 (61%) dos pacientes com LMC e 7 (41%) dos pacientes com LLA Ph+ tiveram suas doses diárias de ponatinibe reduzidas, enquanto 14 (42%) e 3 (18%) passaram a usar doses maiores, respectivamente. Detalhes dessas modificações de doses são detalhadas pela Tabela 33.

Figura 20 Devos (2021): Melhores respostas do tratamento com ponatinibe

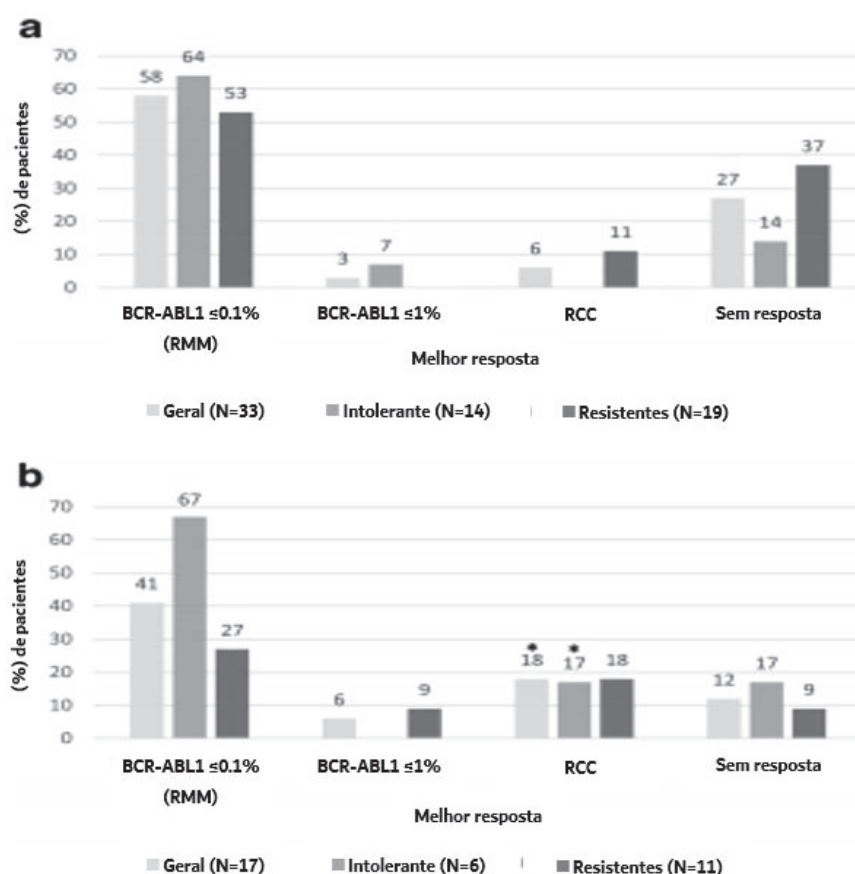
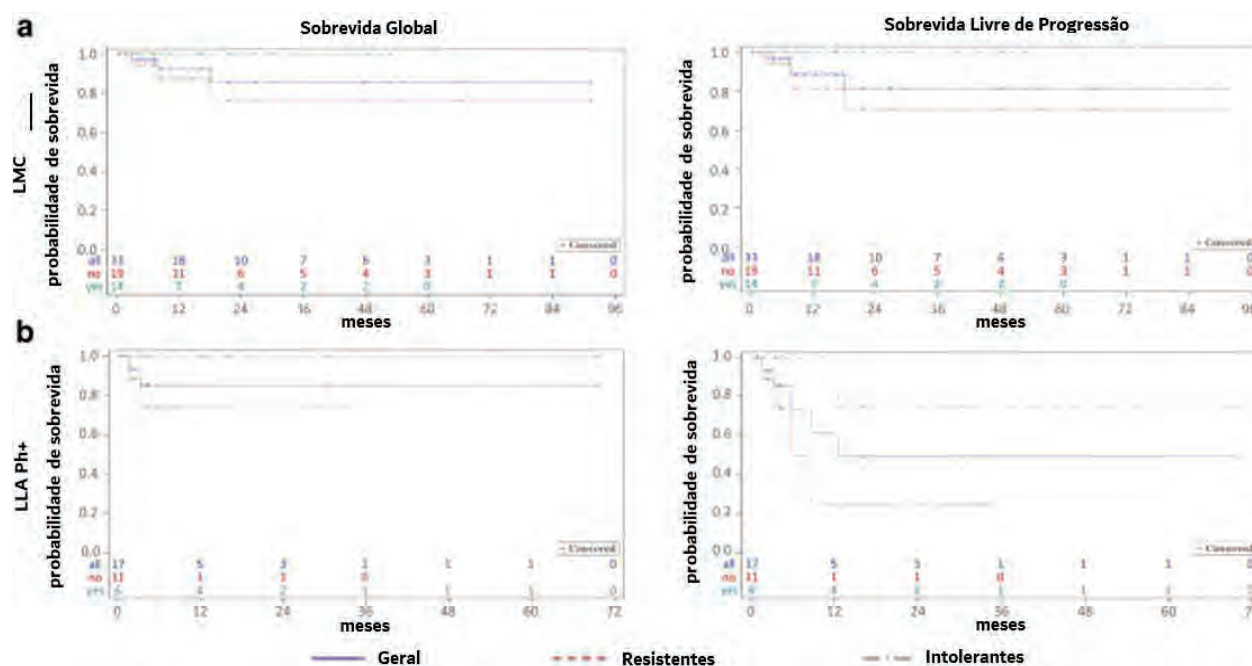


Figura 21 Devos (2021): Curvas Kaplan-Meier para SG e SLP em LMC (a) e LLA Ph+ (b)



Abreviaturas: LLA Ph+ = leucemia linfocítica aguda com cromossomo Filadélfia positivo; LMC = leucemia mieloide crônica

Tabela 33 Devos (2021): Causas e efeitos para mudanças de doses de ponatinibe

	Todos N = 50	Pacientes LMC N = 33	Pacientes LLA Ph+ N = 17
<i>Alterações do tratamento, n (%)</i>			
Redução da dose	27 (54)	20 (61)	7 (41)
Aumento da dose	17 (34)	14 (42)	3 (18)
Interrupção temporária do tratamento	16 (32)	11 (33)	5 (29)
Interrupção definitiva do tratamento	29 (58)	15 (45)	14 (82)
Sem alterações	5 (10)	3 (9)	2 (12)
<i>Razões para redução/interrupção da dose, n' (%)</i>			
Eventos adversos, n (%)	42 (74)	29 (76)	13 (68)
Prevenção de EAs, n (%)	14 (25)	9 (24)	5 (26)
Outros, n (%)	1 (2)	-	1 (5)
<i>Razões para o aumento da dose, n' (%)</i>			
Nenhuma ou baixa resposta, n (%)	11 (46)	10 (53)	1 (20)
Boa tolerância ao tratamento, n (%)	13 (54)	9 (47)	4 (80)
<i>Razões para término do tratamento, n' (%)</i>			
Eventos adversos, n (%)	11 (38)	8 (53)	3 (21)
Progressão da doença, n (%)	4 (14)	1 (7)	3 (21)
Intolerância ao tratamento, n (%)	1 (3)	1 (7)	-
Transplante de células-tronco alogênico eletivo, n (%)	6 (21)	1 (7)	5 (36)

Outras ^a , n (%)	7 (27)	4 (27)	3 (21)
-----------------------------	--------	--------	--------

Abreviaturas: N = número total de pacientes; n': número total de alterações do tratamento (aumento da dose, diminuição/interrupção ou término do tratamento); n (%): número (porcentagem) de pacientes nas respectivas categorias

^a Inclui 5 mortes registradas

As reduções ou interrupções de dose ocorreram principalmente devido a EAs, mas também para prevenir futuros EA como parte de uma estratégia em pacientes com LMC e LLA Ph+. As razões para os aumentos de doses foram baixa resposta e boa tolerância às doses menores do ponatinibe.

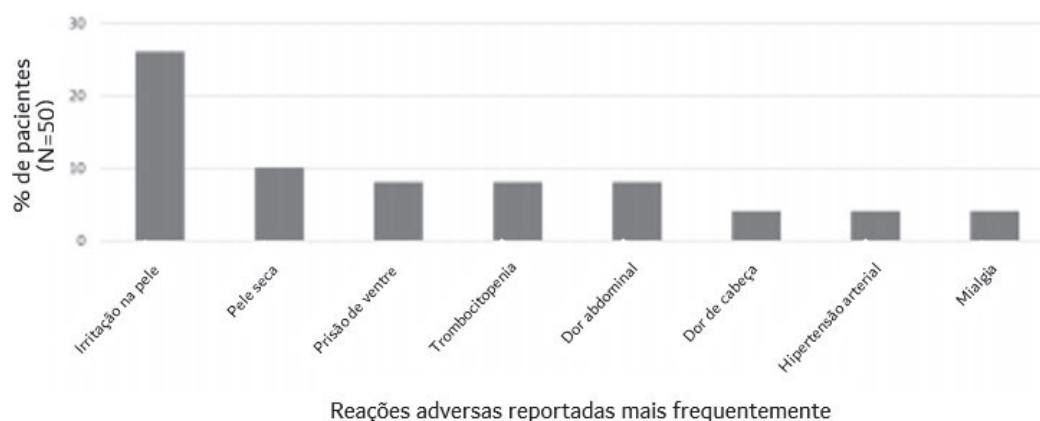
As interrupções do tratamento ocorreram em 11 (33%) dos pacientes com LMC e em 5 (29%) com LLA Ph+ ALL, com mediana de 24 dias (7-126) em LMC e 20 dias (12-201) em LLA Ph+.

No total, 15 pacientes com LMC (45%) e 14 pacientes com LLA Ph+ (82%) encerraram o tratamento com ponatinibe. Oito pacientes com LMC e 3 com LLA Ph+ encerraram o tratamento devido a um EA.

3.2.10.2. Devos (2021) Resultados de segurança

Trinta e quatro (68%) pacientes apresentaram EAs. As notificadas com mais frequência (em ≥10% de pacientes) foram erupções cutâneas e pele seca. Os EAs mais comuns e suas frequências são apresentados na Figura 20.

Figura 22 Devos (2021): Eventos adversos mais comuns relacionados ao ponatinibe



Outros EA relatados incluíram trombocitopenia (n=4), dor abdominal (n=4), estenose vascular (n=3), hipertensão arterial (n=2), dor torácica (n=1), palpitações (n=1), oclusão vascular (n=1), pancitopenia (n=1), aumento da lipase sérica (n=1), colecistite (n=1), hepatite (n=1), colestase (n=1), pneumonia (n=1), hiponatremia (n=1), pancreatite (n=1) e lesão hepatocelular (n=1).

No total, cinco mortes foram registradas, mas nenhuma destas foi considerada pelo investigador como uma consequência do tratamento com ponatinibe. Três pacientes sofriam de doenças gerais com deterioração da saúde física que resultaram em óbito e dois pacientes morreram de parada cardiorrespiratória induzida por eutanásia, um com recidiva de LLA Ph+ e um paciente com carcinoma de células renais metastático junto com recidiva de LLA Ph+.

3.2.10.3. Devos (2021): Conclusão

Em conclusão, os resultados obtidos na rotina clínica praticada na Bélgica estão em linha com os do ensaio PACE, e assim apoiando o uso de ponatinibe em pacientes com LMC e LLA Ph+ após falha ou intolerância à linhas anteriores de ITQs ou que tenham a mutação T315I. RMM foram observadas como a melhor resposta na maioria dos pacientes com LMC e em grande parte com LLA Ph+.

Os registos não revelaram novos EA além dos já relatados anteriormente.

A coleta de dados do registro está ainda em curso, com o objetivo de avaliar maior número de pacientes e permitindo um acompanhamento mais longo

3.2.10 Etienne G et al (2021) Leuk Res (artigo peer reviewed)

*Ponatinib long-term follow-up of efficacy and safety in CP-CML patients in real world settings in France: The POST-PACE study*⁸¹

Este foi um estudo observacional com o objetivo de fornecer uma avaliação de longo prazo sobre a segurança e a eficácia do uso de ponatinibe em condições de mundo real, após a conclusão do ensaio PACE.

Esse foi um estudo multicêntrico, ambispectivo^{****}, de coorte observacional de pacientes em centros franceses envolvidos na Fase 2 do ensaio PACE, concluído em 2016. Foram obtidos os dados clínicos sobre o uso de ponatinibe retrospectivamente a partir do final do ensaio PACE e prospectivamente até atingir 2 anos de seguimento ou descontinuação do tratamento. O corte de dados ocorreu em junho de 2019.

3.2.10.1. Etienne (2021): Características da população avaliada

Na França, 55 pacientes com LMC em FC haviam sido incluídos no ensaio PACE. Entre eles, 23 pacientes (41,8%) ainda eram tratados com ponatinibe e foram convidados a participar deste estudo post-PACE. Vinte e um (21) pacientes concordaram em participar e foram incluídos de dezembro de 2015 até junho de 2016. O tempo médio entre o diagnóstico de LMC para a consulta inicial pós-PACE foi de 12,59 (± 5,15) anos.

A maioria dos pacientes completou o estudo pós-PACE (n=13, 61,9%). Os 8 pacientes restantes terminaram o estudo após a interrupção do ponatinibe, incluindo 7 pacientes (23,8%) por razões de segurança e 1 (4,8%) por falta de eficácia. A maioria dos pacientes (85,7%) recebeu mais de um ITQ no início do estudo com 7 pacientes (33,3%) em 3ª linha e 11 pacientes (52,4%) em 4ª linha de tratamento.

A dose média/dia no início do estudo foi 45% inferior ao relatado por Cortes *et al.*⁸ nos pacientes com LMC em FC ao final do PACE (14,8 vs 22,7 mg).

No geral, 76,2% dos pacientes apresentavam história de doença cardiovascular no pós-PACE, incluindo 2 com arritmias atriais, 2 com angina pectoris, 1 com infarto do miocárdio, 1 com insuficiência cardíaca congestiva, 1 com valvulopatia mitral, 1 com dor torácica esquerda, 2 com história de doença coronariana, 2 com trombose venosa profunda, 1 com história de aterosclerose e história de doença vascular periférica.

**** Ambispectivo significa retrospectivo e prospectivo

Além disso, 15 pacientes (71,43%) tinham hipertensão e 3 pacientes tinham história de doença cerebrovascular. Outro histórico médico relevante incluiu a diabetes tipo II (n=2), hipercolesterolemia (n=5), hipertrigliceridemia (n=4) e pancreatite ou doenças hepáticas (n=2).

Todos os pacientes receberam medicamentos concomitantes, incluindo 13 pacientes recebendo agentes antitrombóticos, 13 pacientes recebendo modificadores de lipídios e 14 pacientes recebendo tratamento para controlar sua hipertensão.

A duração mediana do tratamento com ITQs foi de 23,9 meses (1,7-29,8) em pós-PACE, resultando em uma duração geral de ponatinibe de quase 7 anos (82,6 meses), considerando o tempo de tratamento no PACE. A dose diária média foi de 14,8 mg (2,2-34,8) durante o pós-PACE e 26,2 mg (2,2-45) ao considerar PACE e pós-PACE. No geral, 13 pacientes (61,8%) necessitaram de modificação do tratamento como resultado de um EA durante o pós-PACE, incluindo uma redução da dose em 5 pacientes (33,0%), uma interrupção temporária da dose em 4 pacientes (26,7%) e/ou uma descontinuação definitiva do tratamento em 8 pacientes (53,3%).

Aumento da dose também foi necessário para 2 pacientes (13,3%). No corte de dados, 61,9% (n = 13) dos pacientes ainda estavam em tratamento com ponatinibe sem alteração na dose.

3.2.10.2. Etienne (2021): Resultados de eficácia

Conforme pode ser visto na Tabela 34, somente 2 pacientes (9.5 %) perderam a RM. Os outros 19 pacientes (90,5%) foram censurados ao final do estudo pós-PACE. No final, nenhum paciente progrediu para as FA e CB.

O status de resposta no pós-PACE incluiu 10 pacientes com uma RM (47,6%), sendo 4 RMM (19,1%), 3 RM4 (resposta molecular de 4 log) (14,3%), 3 RM5 (14,3%), 2 RCM (9,5%), incluindo 1 paciente em RCC (4,8%), e 9 RHC (42,9%).

As RM foram mantidas em todos os pacientes, exceto em 2. Além disso, no final do estudo, 4 pacientes estavam em RCM (19,05%), incluindo 3 em RCC (75,0%) e 9 pacientes em RHC sustentada (42,9%). Durante o período da avaliação, a SG foi de 100%.

Tabela 34 Etienne (2021): Resposta ao tratamento com ponatinibe

Tipo de resposta	Ensaio PACE Melhor resposta obtida n (%)	Estudo Pós-PACE	
		Início do estudo n (%)	Final do estudo n (%)
N	21	21	21
RMM	5 (23,8)	4 (19,15)	6 (28,6)
Resposta molecular 4 Log (RM ⁴)	3 (14,3)	3 (14,3)	
Resposta molecular 5 Log (RM ⁵)	3 (14,3)	3 (14,3)	2 (9,5)
RCM	3 (14,3)	2 (9,5)	4 (19,15)
RCC (incluído na RCM)	2 (66,3)	1 (50,0)	3 (75,0)
RC menor	1 (4,8)		
RC mínima	1 (4,8)		
RHC	4 (19,1)	9 (42,9)	9 (42,9)
Não concluído / Desconhecido	1 (4,8)		

CrITÉRIOS adotados: RCC (resposta citogenética completa) = 0% células Ph+; RCM (resposta citogenética maior) = 0 a 35% células Ph+; RC (resposta citogenética) menor = 36% a 65% células Ph+; RC (resposta citogenética) mínima = 66% a 95% células Ph+

Abreviaturas: n = número de pacientes; RCC = Resposta Citogenética Completa; RCM = Resposta Citogenética Maior; RHC = Resposta Hematológica Completa; RM⁵ = 5 logs de resposta molecular; RM⁴ = 4 logs de resposta molecular; RMM = Resposta Molecular Maior

3.2.10.3. Etienne (2021): Resultados de segurança

Em relação à avaliação de segurança, 62 EAs foram relatados em 17 pacientes desta população intensamente pré-tratada. Entre esses, 10 foram considerados graves, incluindo 8 eventos oclusivos arteriais relacionados ao ponatinibe. Além disso, 3 EA não graves também foram relatados, em 10 pacientes.

É importante observar que a maioria dos EAs foram controlados com a modificação da terapêutica, como modificações da dose ou interrupção do tratamento. Nenhum dos EAs relatados levou à morte.

Em resumo, os dados obtidos no pós-PACE confirmam uma sustentação de longo prazo e o benefício clínico do ponatinibe mesmo em pacientes com LMC pesadamente tratados. Cronogramas de dosagem adaptados são questões-chave de gerenciamento para manter a eficácia do ponatinibe em pacientes em FC de LMC.

3.2.11 Cortes J et al (2021) Blood (artigo peer reviewed)

*Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial*⁸² (NCT02467270)

Este estudo, que recebeu o nome OPTIC, foi publicado recentemente (2021) e trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, de Fase 2, aberto e multicêntrico (61 centros em 19 países, abrangendo América do Norte, Europa, América Latina e região da Ásia-Pacífico), que foi desenhado para avaliar uma estratégia de redução da dose de ponatinibe com base na resposta ao tratamento da LMC em FC.

Entre agosto de 2015 e maio de 2019 foram recrutados 283 pacientes com LMC em FC que haviam apresentado resistência ou intolerância prévia a 2 ou mais ITQs, ou que eram portadores da mutação T315I. Todos os pacientes apresentavam níveis >1% para os transcritos de BCR-ABL1^{EI} em testes de PCR durante a triagem.

Esses pacientes foram alocados randomicamente em uma proporção de 1:1:1 nos seguintes grupos:

- Grupo A: dose inicial de 45 mg/dia, passando para 15 mg/dia
- Grupo B: dose inicial de 30 mg/dia, passando para 15 mg/dia
- Grupo C: dose constante de 15 mg/dia

Por protocolo, as reduções de ponatinibe para a dose diária de 15 mg/dia foram aplicadas sempre que os pacientes dos grupos A e B atingiram um grau de resposta ao nível $\leq 1\%$ de BCR-ABL1^{EI} em relação aos níveis na linha de base.

O *endpoint* primário deste estudo foi o percentual de pacientes que se encontravam neste nível de resposta no 12º mês. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas citogenética, molecular e hematológica, além dos desfechos de segurança.

Cada coorte foi analisada separadamente quanto à eficácia e segurança. A população ITT incluiu todos os pacientes que puderam ter os níveis de BCR-ABL1^{EI} avaliados, independentemente de receber o medicamento do estudo, e a população de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos 1 dose de medicamento em estudo. A duração do tratamento foi definida como o intervalo de tempo da primeira à última dose de tratamento de estudo.

Um tamanho amostral de 92 pacientes por coorte foi definido para atingir uma taxa de 35%

de pacientes alcançando BCR-ABL1^{El} ≤1%, o que seria significativo em relação às baixas taxas de resposta observadas em populações resistentes a 2 ou mais ITQs prévios (variando de 22% a 26% para ITQs de 2ª geração). Foi necessário definir o limite inferior do intervalo de confiança (IC) em 98,3% para que as taxas de resposta pudessem ser suficientes para comprovar o atingimento do objetivo primário.

283 pacientes foram randomizados, dos quais 282 receberam pelo menos 1 dose do medicamento. Destes, 134 (47,5%) ainda estavam sendo tratados na data de corte do ensaio (31 de maio de 2020), com uma mediana de tempo de tratamento de 32 meses (1 – 57).

A razão mais comum para a interrupção do tratamento com ponatinibe foi a perda da eficácia, que foi verificada em 18,8% (53/282) dos pacientes, sendo importante ressaltar que 77,4% desses pacientes estavam nas coortes de doses mais baixas.

Todos os pacientes foram avaliados quanto à resposta. As características basais dos pacientes, bem como as comorbidades, tratamento anterior e estado mutacional estão resumidas na Tabela 35.

A maioria dos pacientes (55%) havia recebido pelo menos 3 ITQs anteriores e 99% eram resistentes a pelo menos um ITQ prévio. Um terço (33%) tinha pelo menos um fator de risco cardiovascular no início do estudo. 72,3% dos pacientes (204/282 pacientes) foram tratados com ponatinibe por mais do que 12 meses, e 35,5% dos pacientes (100/282) por mais do que 24 meses.

Tabela 35 Cortes (2021): Características basais dos pacientes avaliados

Características	Coortes por dose de ponatinibe		
	45mg (n = 94)	30mg (n = 94)	15mg (n = 94)
<i>Idade em anos, mediana (intervalo)</i>	46 (19-81)	51 (21-77)	49 (18-81)
<i>Gênero masculino, n (%)</i>	50 (53)	38 (40)	53 (56)
<i>ECOG PS escores 0 ou 1, n (%)</i>	93 (99)	93 (99)	94 (100)
<i>Tempo desde o diagnóstico, mediana(anos)</i>	5,5 (1-21)	5,1 (1-29)	5,7 (1-22)
<i>Pacientes com fatores de risco cardiovascular, n (%)</i>			
Hipertensão	26 (28)	25 (27)	22 (23)
Diabetes mellitus	5 (5)	3 (3)	7 (7)
Hiperlipidemia	19 (20)	14 (15)	16 (17)
Pacientes com ao menos 1 fator de risco CV	32 (34)	30 (32)	32 (34)
Pacientes com mais de 1 fator de risco CV	5 (5)	4 (4)	4 (4)
<i>Fumantes ou ex-fumantes, n (%)</i>	29 (31)	37 (39)	33 (35)
<i>IMC em Kg/m², mediana (intervalo)</i>	27 (17-45)	26 (17-49)	26 (18-49)
<i>Número prévio de ITQs, n (%)</i>			
1	1 (1)	1 (1)	4 (4)
2	43 (46)	37 (39)	42 (45)
≥3	50 (53)	56 (60)	48 (51)
<i>Mutação BCR-ABL1, n (%)</i>			
Sem mutação	51 (54)	58 (62)	54 (57)
Qualquer mutação	41 (44)	35 (37)	39 (42)
T315I	25 (27)	21 (22)	21 (22)

Outras mutações (observadas em pelo menos 5 pacientes)			
G250E	7 (7)	2 (2)	4 (4)
F317L	2 (2)	4 (4)	2 (2)
F359V	1 (1)	1 (1)	5 (5)
E255K	1 (1)	2 (2)	3 (3)
M244V	3 (3)	1 (1)	2 (2)
V299L	1 (1)	2 (2)	2 (2)
≥2 mutações	10 (11)	6 (6)	5 (5)
Motivo da interrupção da terapia anterior, n (%)			
Resistência	92 (98)	94 (100)	94 (100)
Melhor resposta à última terapia anterior, n (%)			
RHC ou pior	61 (65)	55 (59)	57 (61)
≤1% BCR-ABL1 ^{El} ou melhor	2 (2)	7 (7)	7 (7)

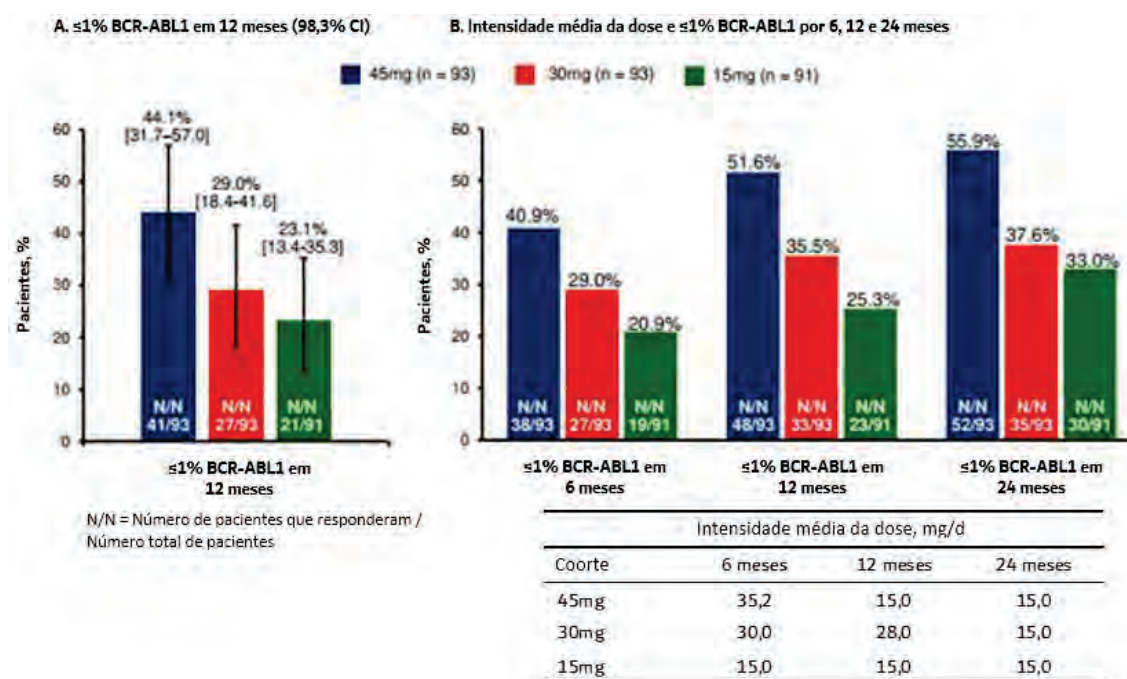
Abreviaturas: CHR = resposta hematológica completa; CV = Cardiovascular; 2G = segunda geração; ECOG PS = status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; IMC = Índice de Massa Corporal; ITQ = inibidor de tirosina-quinase; EI = escore internacional.

3.2.11.1. Cortes (2021): Resultados de eficácia

O desfecho primário de RCC em 12 meses foi 44,1% (31,7–57,0) na coorte de 45 mg, 29,0% (18,4–41,6) na de 30 mg e 23,1% (13,4–35,3) na de 15 mg/dia.

O intervalo médio para resposta foi 6,0 (2,9–18,0), 3,0 (2,9–15,3) e 6,0 (2,9–31,9) meses nas coortes de 45 mg, 30 mg e 15 mg, respectivamente. As respostas cumulativas por 6, 12 e 24 meses aumentaram com o tempo em todas as coortes, com a coorte de 45 mg mostrando o aumento mais robusto, apesar da redução da dose direcionada por resposta. Esses dados podem ser melhor visualizados na Figura 23.

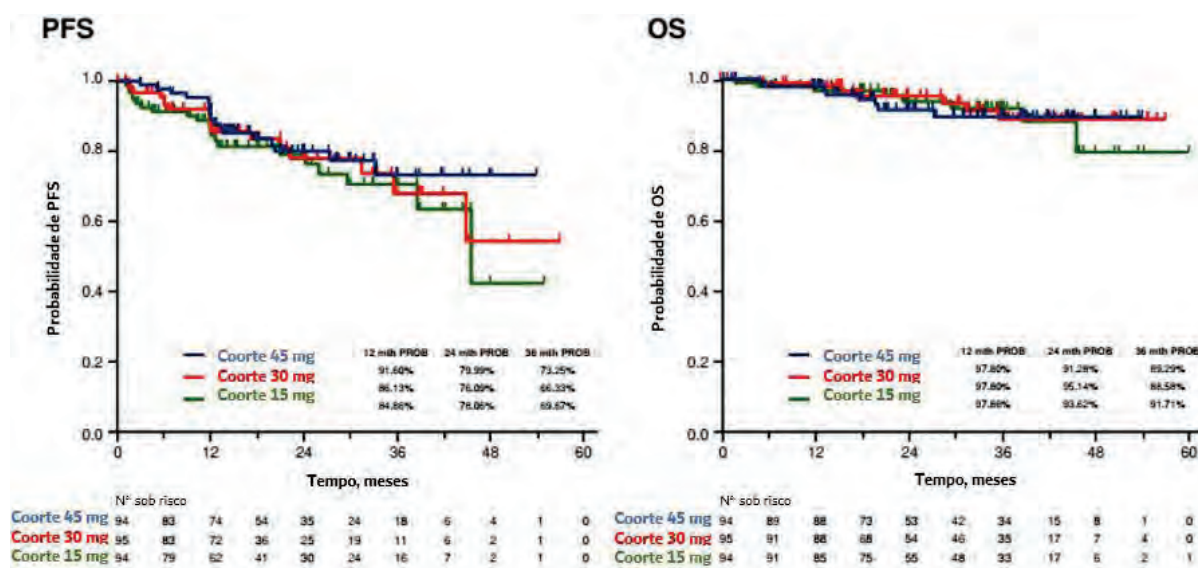
Figura 23 Cortes (2021): Respostas ao tratamento com diferentes doses do ponatinibe



Durante o estudo, a progressão de FC para FA e de FA para CB ocorreu em 10-12% e 1-3% dos pacientes, respectivamente, nas 3 coortes. A SLP mediana não foi alcançada (NR) nas coortes de 45 mg e 30 mg e foi de 45,6 meses na coorte de 15 mg.

A probabilidade estimada de SLP em 24 meses foi de 80%, 76% e 78% nas coortes de 45 mg, 30 mg e 15 mg, respectivamente. A probabilidade estimada de SG em 24 meses foi maior que 90% em todas as 3 coortes. Esses dados são visualizados na Figura 24.

Figura 24 Cortes et al (2021): Curvas de Kaplan-Meier para SLP e SG nas várias doses



3.2.11.2. Cortes (2021): Resultados de segurança

Os EAs não-hematológicos mais comuns foram hipertensão arterial (28%), cefaleia (18%) e aumento de lipase (17%) para todas as coortes, sendo a maioria de graus 1 ou 2. Os EAs hematológicos mais comuns foram trombocitopenia (40%), neutropenia (26%) e anemia (19%).

Houve 4 mortes relacionadas a EAs, sendo 2 mortes súbitas na coorte de 45 mg em pacientes que apresentavam fatores de risco cardiovascular no início do estudo e 2 mortes por pneumonia na coorte de 15 mg.

No geral, 17 dos 282 pacientes (6%) experimentaram algum EA, sendo 9 na coorte de 45 mg, 5 na coorte de 30 mg e 3 na coorte de 15 mg/dia.

3.2.11.3. Cortes et al (2021): Conclusão

Este estudo, por ter sido aberto e apresentado alguns resultados estatisticamente inconclusivos em análises de subgrupo pelo pequeno tamanho amostral, apresenta limitações, mas os resultados apoiam o regime de tratamento com ponatinibe na dose inicial de 45 mg com a possibilidade de redução para 15 mg quando se atinge a RCC, o que maximiza a resposta enquanto minimiza a toxicidade, fornecendo justificativa para explorar estratégias de modificação de dose com base na resposta para outros ITQs.

3.3. Análise crítica das evidências coletadas na revisão sistemática

Primeiro ITQ desenvolvido para LMC e LLA Ph+, o imatinibe permanece ainda uma das melhores opções terapêuticas disponíveis para pacientes *naïve*, ou seja, como 1ª linha de tratamento. Apesar de resultados expressivos, sabe-se que uma parte dos pacientes apresentam progressão da doença mesmo com uso correto desse medicamento, situação em que é recomendada a troca para um ITQ de 2ª geração, a qual inclui o dasatinibe, o nilotinibe e o bosutinibe, este último não disponível no Brasil. Ainda assim, é frequente que pacientes não tenham resposta adequada ou apresentem intolerância a essa linha de tratamento após os ITQs de 2ª geração.

Atualmente, no Brasil, pacientes em progressão da doença após o uso de um ITQ de 2ª geração (dasatinibe e/ou nilotinibe) carecem de uma opção terapêutica eficaz, sabendo-se que a troca entre os ITQs de 2ª geração oferecem uma eficácia bastante limitada. Apesar disso, essa troca é realizada pela ausência de uma outra alternativa clínica a esses pacientes, ou eles são submetidos ao TMO alogênico, procedimento menos confortável e de alta morbi-mortalidade.

Dessa forma, o ponatinibe surge como uma opção terapêutica determinante na evolução clínica de pacientes com LMC e LLA Ph+ que falharam aos ITQs de 2ª geração. Adicionalmente, para os pacientes com mutação em T315I essa droga se consolida como a única opção terapêutica clínica eficaz.

Para LMC, as evidências mais representativas para avaliação do ponatinibe provém dos estudos PACE, uma sequência de 7 estudos sequenciais ao estudo Pivotal, inicialmente publicado em 2013, por Cortes *et al* ⁶⁴. Em cinco anos, esse estudo apresentou resultados expressivos, especialmente para pacientes com LMC em FC, onde 60% alcançaram RCM, dos quais 54% alcançaram RCC. Para aqueles respondedores, foi estimado que 82% permaneceram com RCM em cinco anos. A SLP em cinco anos foi alcançada por 53% dos pacientes e a SG por 73%. Nos demais estudos, os pacientes com LMC em FC apresentaram RCM (até 24 meses de avaliação, a depender do estudo) superiores a 60% e SLP acima de 80%.

Análises de subgrupo do PACE apontaram que pacientes que receberam anteriormente menos ITQ, mais jovens, e de menor intervalo entre diagnóstico e seleção no estudo tiveram tendências em obter taxas maiores de respostas.

Para as fases avançadas da LMC, os resultados dos estudos mostram uma redução na proporção de pacientes que atingem as diferentes respostas, o que é esperado pelas complicações clínicas. Isso reforça a necessidade de uma outra opção terapêutica, ainda na FC da LMC após falha com os ITQs 2ª geração.

Para os pacientes em FA, o PACE mostrou uma RC de aproximadamente 50% ao final de cinco anos (49% alcançaram RCM). Esses pacientes tiveram uma SG de 49% ao final de cinco anos. Já para pacientes na CB, 19% dos pacientes tiveram SLP em 12 meses e 9% tiveram SG em cinco anos (23% tiveram RC).

Vários estudos após esse inicial, corroboram com esses resultados, todos focando na eficácia e a maioria deles também focando na segurança.

O estudo Tojo *et al.* (2017) foi um dos primeiros a ser publicado após a sequência do PACE, demonstrando que os pacientes tratados com ponatinibe na FC da LMC tiveram respostas melhores comparados aos pacientes nas FA e CB. Para pacientes em fases avançadas, SLP e SG foram, em média, 3,3 e 10,2 meses, respectivamente.

Esses e outros estudos incluídos nesse documento apontam evidências expressivas para o desfecho de SG. A SG em 1 ano variou de 94 a 100% para pacientes com LMC-FC. Para

pacientes nas demais fases, também foram identificados resultados expressivos, especialmente considerando o estágio seu estado crítico.

Mais recentemente, grandes estudos multicêntricos foram publicados, incluindo revisões sistemáticas, para comprovar, em vida real, a utilidade do ponatinibe para os pacientes intolerantes ou resistentes aos ITQs de 2ª geração, alguns com caráter nacional na Bélgica, França e Israel, como descrito na extração de dados no capítulo anterior ^{75,58,76,77,80,81}.

A grande maioria dos estudos iniciaram o tratamento com ponatinibe na dose de 45mg uma vez ao dia, que parece ser a dose inicial ideal para alcance da resposta clínica esperada. É necessário que os pacientes tratados com ponatinibe sejam monitorados periodicamente. Com o conhecimento prévio dos possíveis EAs que venham a ser causados com uso dessa medicação, é essencial um planejamento adequado de manejo dessas situações, e caso necessário, a redução da dose diária ou assumir estratégias de minimização de risco, como por exemplo, introduzir Aspirina durante o tratamento ⁷⁷.

Em adição às informações aqui descritas, os pareceres das agências internacionais de saúde avaliadas foram favoráveis a incorporação do uso de ponatinibe (capítulo 3.4).

No geral, a principal limitação metodológica dos estudos que avaliaram o ponatinibe, até agora, diz respeito à ausência de randomização e cegamento, incluindo o estudo principal PACE, o que se torna compreensível por motivos éticos, uma vez que são situações clínicas extremamente graves e que exigem intervenção precoce e intensa, sendo difícil estabelecer comparadores que já falharam, pois certamente os resultados com a manutenção desses ITQs não seriam eficazes, uma vez que já apresentaram falha no tratamento. Adicionalmente, o uso de medidas paliativas para se estabelecer melhores cuidados em saúde não podem ser assumidos, uma vez que os resultados não seriam satisfatórios, uma vez que existe a chance de manutenção da resposta a longo prazo com o uso do ponatinibe.

Como o ponatinibe logrou resultados adequados em ensaios clínicos de Fase 1, considera-se apto a novos ensaios clínicos, associado a ser uma alternativa única para pacientes que falharam aos ITQs de 2ª geração. Dessa maneira, a ausência de comparadores é algo esperado em estudos desse porte, visto que esses pacientes estão em situação clínica crítica, sem opções terapêuticas disponíveis e o tempo de espera por um novo medicamento pode ser determinante para o prognóstico desses pacientes.

Finalmente, o recente estudo de Cortes *et al* (2021) demonstrou que a estratégia de se iniciar o ponatinibe com a dose de 45 mg/dia, reduzindo a dose diária para 15 mg quando atingir RCC, é uma alternativa interessante para diminuir os EAs sem interferir na eficácia a longo prazo. ⁸²

A Tabela 36 mostra as características básicas das publicações utilizadas nesse PTC e os classifica quanto à qualidade de evidência.

Tabela 36: Avaliação da qualidade das evidências

N	Autor/Ref	Tipo de Estudo / Local	Qualidade da Evidência
1 a 7	Cortes <i>et al</i> ^{64,65,83,66,68} Nicolini <i>et al</i> ³⁹	Ensaio clínico, Fase 2, multicêntrico (países da Europa, Ásia e Oceania)	Moderada
8	Lipton <i>et al</i> ⁷²	Revisão Sistemática, multicêntrico (países da Europa, continente americano, Ásia e Oceania)	Alta
9	Sanford <i>et al</i> ⁷³	Ensaio clínico, Fase 2, aberto unicêntrico (USA)	Moderada
10	Breccia <i>et al</i> ⁷⁰	Série de Casos (Itália)	Baixa
11	Tojo <i>et al</i> ⁷⁴	Ensaio clínico Fase 1/2, multicêntrico (Japão)	Alta
12	Shacham-Abulafia <i>et al</i> ⁷⁵	Estudo observacional retrospectivo (Israel)	Baixa
13	Heiblig <i>et al</i> ⁵⁸	Retrospectiva observacional multicêntrica, não randomizada (França)	Moderada
14	Breccia <i>et al</i> ⁷⁶	Estudo observacional retrospectivo (Itália)	Baixa
15	Caocci <i>et al</i> ⁷⁷	Estudo observacional (Itália)	Moderada
16	Devos <i>et al</i> ⁸⁰	Multicêntrico, prospectivo, observacional (Bélgica)	Alta
17	Etienne <i>et al</i> ⁸¹	Estudo observacional multicêntrico (França)	Moderada
18	Cortes <i>et al</i> ⁸⁴	Multicêntrico, prospectivo, randomizado, aberto (América do Norte, Europa, América Latina e Ásia-Pacífico)	Moderada

3.4. Avaliações de agências internacionais de ATS

Foram pesquisadas as recomendações clínicas a respeito do uso do ponatinibe nas seguintes agências:

- NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence*;
- SMC – *Scottish Medicine Consortium*;
- CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*;
- PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Austrália); e
- IQWiG – *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (Alemanha).

O NICE ⁸⁵ e SMC ⁸⁶ recomendam o uso do ponatinibe para pacientes adultos com LMC em todas as fases, na vigência de resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe, quando o tratamento com imatinibe não é apropriado, ou que possuam mutação em T315I. Adicionalmente, recomenda o uso do ponatinibe para pacientes com LLA Ph+ resistentes/intolerantes a dasatinibe, quando o tratamento com imatinibe não é apropriado, ou que possuam mutação em T315I.

O CADTH ⁸⁷ recomenda o uso do ponatinibe na condição que uma custo-efetividade seja alcançada, em pacientes com LMC em todas as fases e LLA Ph+, para os quais não existem alternativas terapêuticas apropriadas, incluindo aquelas resistentes/intolerantes aos ITQs ou que possuam mutação em T315I. O documento também descreve que ainda há incertezas devido a efeitos tromboembólicos arteriais, mas que aguarda resultados de novos estudos.

O PBAC ⁸⁸ e o IQWiG ⁸⁴ recomendam o uso do ponatinibe de forma semelhante às agências anteriormente descritas.

4. Avaliação econômica

Esta avaliação econômica foi desenvolvida com o objetivo de determinar a relação de custo-efetividade e estimar o impacto orçamentário da inclusão do ponatinibe na indicação de tratamento de pacientes adultos com LMC que apresentam falha ao tratamento de 2ª linha com dasatinibe e/ou nilotinibe.

Antes de prosseguir, é importante mencionar que esta avaliação econômica não foi aplicada aos casos em que a LMC se apresenta com a mutação T315I, pois nesta condição clínica apenas o ponatinibe apresenta eficácia, fazendo com que a comparação com os ITQs de 1ª e 2ª gerações seja eticamente inviável.

Conforme já foi mencionado ao longo deste PTC e reforçado pela publicação de Hochhaus *et al* (2020), há escassez de dados e diretrizes para orientar a tomada de decisão clínica após a falha da ITQs de 2ª geração; as recomendações existentes incluem (no mesmo nível) o uso de outro ITQ de 2ª geração, ou TMO alogênico ou encaminhar o paciente para um ensaio clínico, se disponível. Portanto, existe uma necessidade não atendida de orientações práticas e acionáveis sobre como gerenciar pacientes que falham a um ITQ de 2ª geração, no sentido de evitar que a LMC em Fase Crônica progrida para uma fase mais agressiva.⁸⁹

Ainda que o uso da palavra “falha” inclua a intolerância ao tratamento, o foco desta avaliação econômica se refere apenas aos casos de resistência, que se traduz pela incapacidade de atingir a resposta terapêutica esperada na 2ª linha com o uso de dasatinibe e/ou o nilotinibe. Esta resistência pode ser primária (quando o paciente não responde aos ITQs de 2ª geração logo ao primeiro uso) ou secundária (quando o paciente que estava respondendo aos ITQs de 2ª geração deixa de fazê-lo). A caracterização da falta de resposta não é precisa, mas o principal critério preconizado pela ELN (*European LeukemiaNet*) e a ESMO (*European Society for Medical Oncology*) se refere à incapacidade de atingir a redução desejada, em valores e prazos, dos níveis de BCR-ABL1 (vide Tabela 3); Hochhaus *et al* (2020) citam que as recomendações mais recentes definem a falha como sendo o não atingimento de níveis de BCR-ABL1 $\leq 1\%$ em relação à linha de base, em até 12 meses de tratamento da LMC.⁸⁹

Após a manifestação de resistência ao tratamento com ITQs de 2ª geração, o uso de um outro ITQ de 2ª geração pode ser uma alternativa (p.ex., nilotinibe após falha ao dasatinibe ou vice-versa). Embora não hajam estudos clínicos bem desenvolvidos que tenham avaliado a continuidade do uso do mesmo ITQ de 2ª geração ou uma troca (“switch”) por outro ITQ de 2ª geração, a manutenção desses tratamentos após a falha pode ser considerada como uma espécie de tentativa de retardar o agravamento da LMC, mas as taxas de resposta são baixas. Na ausência de uma mutação que determine uma resistência específica ao fármaco em uso, as taxas de resposta (confirmadas pela obtenção de uma RCC) para tratamentos sequenciais com dasatinibe / nilotinibe variam entre 10% a 35% entre estudos, e ainda muitos pacientes que responderam haviam recebido o outro ITQ de 2ª geração por causa de intolerância, ao invés de resistência⁸⁹.

Ainda assim, o estudo econômico fez a opção de comparar o ponatinibe a dasatinibe ou nilotinibe, pois o bosutinibe (terceira opção de um ITQ de 2ª geração) não está aprovado no Brasil, e as alternativas restantes seriam hidroxiureia ou alfa-interferona, sobre os quais não há estudos que demonstrem ganhos de sobrevida, ou então o tratamento de suporte, o que não foi considerado como uma opção de escolha na prática médica.

4.1. Análise de Custo-Efetividade

O desenvolvimento da ACE (análise de custo-efetividade) seguiu a Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde do Brasil ⁹⁰.

A planilha foi construída sobre a plataforma MS-Excel 365. Cumpre informar que a utilização em versões mais antigas desse aplicativo resultou em falhas de processamento.

Os parâmetros iniciais são apresentados pela Tabela 37.

Tabela 37: Parâmetros gerais da ACE

Idade de início (anos)	55
Duração do ciclo (dias)	91
Taxa de desconto (benefícios)	5%
Taxa de desconto (custos)	5%
Perspectiva da análise	SUS
Intervenção	Ponatinibe, em doses de 15, 30 ou 45 mg/dia
Comparador	Grupo-controle, composto por uma população na qual 50% faz uso de dasatinibe (100 mg/dia) e 50% usa nilotinibe (800 mg/dia).
Horizonte temporal	30 anos

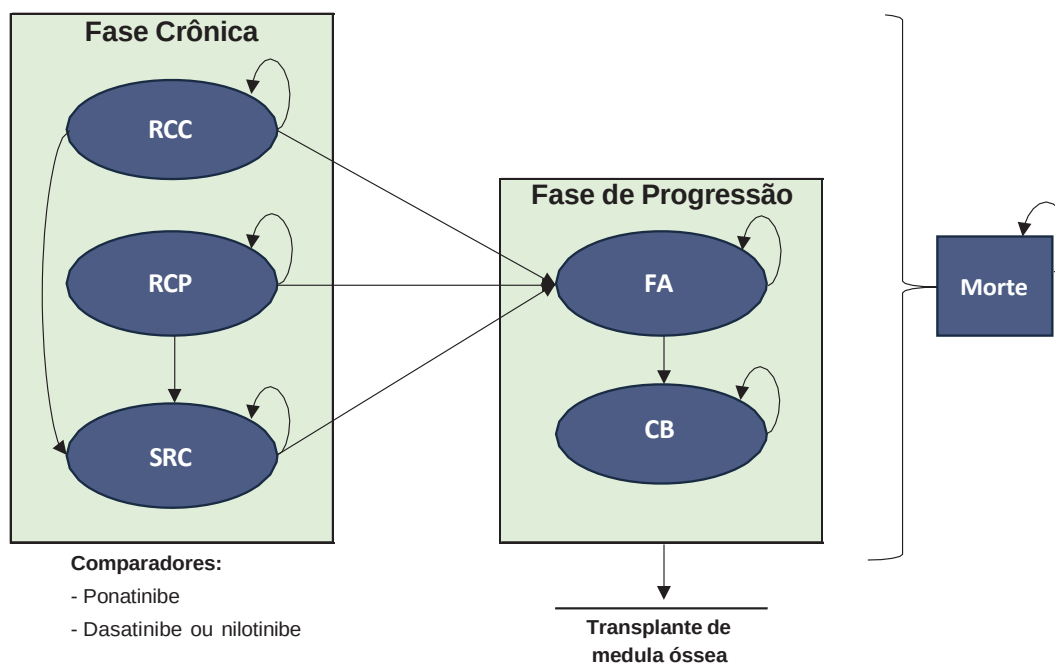
4.1.1. Desenho do modelo

Foi empregado um modelo de Markov com a estrutura apresentada na Figura 25, empregando transições entre os seguintes estados de saúde na LMC:

- RCC (Resposta Citológica Completa)
- RCP (Resposta Citológica Parcial)
- SRC (Sem Resposta Citológica)
- FA (Fase Acelerada)
- CB (Crise Blástica)

A cada estado de saúde é atribuída uma probabilidade de permanência e transição para outros estados de saúde, um valor de custo mensal e um escore de Qualidade de Vida.

Figura 25: Estrutura do modelo de Markov



Obs.: CB = Crise Blástica; FA = Fase Acelerada; RCC = Resposta Citogenética Completa; RCP = Resposta Citogenética Parcial; SRC = Sem Resposta Citogenética

Os ciclos de tratamento têm a duração de 90 dias.

4.1.2. Parâmetros

4.1.2.1. Probabilidades de transição

No momento zero da simulação, os “pacientes” estão na condição de LMC em Fase Crônica após falha no tratamento de 2ª linha durante o uso de um ITQ de 2ª geração (dasatinibe ou nilotinibe). Deve ser lembrado que essa falha é caracterizada pela ausência ou perda da resposta citogenética ao tratamento em termos dos níveis de BCR-ABL1, o que explica que a aplicação desses ITQs continue a ser realizada até que o paciente apresente progressão para FA e/ou CB ou óbito, pois não há opção disponível no SUS, atualmente.

Ao iniciar o tratamento, cada paciente passa a apresentar probabilidades de responder ao tratamento de forma parcial (RCP) ou completa (RCC). Essas probabilidades foram calculadas para pacientes no grupo que utiliza ponatinibe ou no grupo controle (Tabela 38), utilizando como referência a publicação de Lipton *et al.* (2015) ⁷².

Os pacientes também podiam progredir da FC para a FA sob probabilidades calculadas em separado para cada um dos estados de saúde possíveis na FC (Figura 25), tendo como referência o estudo de Loveman *et al.* (2012) ⁹¹, utilizando parametrizações através das funções de Gompertz, Weibull ou exponencial, selecionando que mais se aproximasse à distribuição observada nos estudos de cada medicamento (a função escolhida é sempre citada ao longo deste trabalho).

A duração da resposta foi definida tendo-se como referência aquela observada no estudo

PACE ⁶⁴, que foi parametrizada utilizando uma função de Gompertz para aproximar-se dos resultados obtidos, assumindo-se que a interrupção da resposta corresponderia à transição para o grupo SRC.

Para atribuir o tempo de sobrevida foi utilizado o cálculo de sobrevida livre de doença, calibrado a partir do estudo de Loveman *et al.* (2012) ⁹¹.

Tabela 38: Parâmetros de resposta ao tratamento

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Distribuição na ASP
Resposta ao Tratamento			
Taxas de resposta ao ponatinibe			
RCC	0,60	0,06	Beta
RCP	0,10	0,01	Beta
SRC	0,30	0,03	Beta
Taxas de resposta ao nilotinibe ou dasatinibe			
RCC	0,25	0,03	Beta
RCP	0,25	0,03	Beta
SRC	0,50	0,05	Beta
Manutenção da resposta ao ponatinibe			
constante Gompertz	-4,480	-0,448	Gama
gama	-0,057	-0,006	Gama
SLP – Sobrevida Livre de Progressão			
SLP com Resposta Citogenética Completa			
constante Gompertz	-6,118	-0,612	Gama
gama	-0,020	-0,002	Gama
SLP com Resposta Citogenética Parcial			
constante Gompertz	-5,386	-0,539	Gama
gama	0,028	0,003	Gama
SLP sem Resposta Citogenética			
constante Exponencial	-2,796	-0,280	Gama

Obs.: ASP: Análise de Sensibilidade Probabilística. RCC: resposta citogenética completa. RCP: resposta citogenética parcial. SRC: sem resposta citogenética. SLP: sobrevida livre de progressão. Fonte: ⁷²

Para o cálculo da mortalidade nos pacientes com LMC em FA ou FB, utilizou-se o estudo de Kartajian *et al.* (2007) ⁹². Nos casos em que, segundo o DATASUS ⁹³, as taxas de mortalidade da população brasileira se mostravam maiores do que aquelas observadas no estudo citado para as mesmas idades, os valores utilizados no modelo foram ajustados para não ultrapassar a média nacional de mortalidade para cada faixa etária.

4.1.2.2. Continuidade do tratamento após falha em 2ª linha

De acordo com a premissa que inicia a execução do modelo, frente a um paciente que apresentou falha na resposta terapêutica ao tratamento de 2ª linha da LMC com um ITQ de 2ª geração, o médico prescritor inicia um tratamento de resgate. Para esse tratamento de resgate, as seguintes opções estão previstas no modelo: 1. substituir o ITQ de 2ª geração (dasatinibe por nilotinibe ou vice-versa); 2. manter o mesmo ITQ de 2ª geração que estava sendo usado; ou 3. substituir o ITQ de 2ª geração pelo ponatinibe, um ITQ de 3ª geração.

Conforme já foi mencionado, o modelo chama a continuidade do tratamento com um ITQ de 2ª geração de “Grupo Controle”. Esse grupo pode ser formado por um mix de dasatinibe e nilotinibe, no qual o usuário pode selecionar as proporções de cada fármaco a ser usada nos cálculos, acessando a pasta “Parâmetros Gerais”, na caixa “Proporção de dasatinibe entre outros medicamentos” e selecionando uma porcentagem entre 0 e 100% para definir a população que irá usar dasatinibe; a proporção restante será automaticamente alocada para a população que usará nilotinibe. Na condição “default”, o modelo assume que essa proporção é de 50% para cada medicamento. Caso o usuário deseje avaliar os efeitos do uso de um único fármaco, basta selecionar 0% ou 100% para dasatinibe.

Cumpra-se mencionar que só é possível inserir a substituição do fármaco no início da avaliação. O modelo não prevê outra substituição durante a terapia de resgate.

O modelo possui a funcionalidade de permitir ou não a substituição do ITQ de 2ª geração. A condição “default” é aquela que permite haver a substituição. Caso o usuário prefira evitar a substituição, deverá ir à pasta “Parâmetros Gerais” e selecionar a opção “não” na caixa “Possibilidade de troca entre dasatinibe e nilotinibe”

Os pacientes que fazem uso de nilotinibe interrompem o tratamento quando se passam 3 anos sem atingir a resposta esperada ⁹⁴.

Em relação ao ponatinibe, no estudo desenvolvido por Cortes *et al* (2013)⁶⁴ com acompanhamento e recomendação de redução de dose com a duração mínima de 48 meses, 75% dos pacientes estavam recebendo 15 mg/dia, 22% recebendo 30 mg/dia apenas 4% ainda sob a dose de 45mg por ocasião do fechamento da análise *in interim*. Entre os pacientes que não atingiram resposta, 50% descontinuaram o tratamento. ⁶¹

4.1.2.3. Transplante de Medula Óssea

Por premissa, foi assumido que 50% dos pacientes de LMC em FC que, após a falha no tratamento de resgate (após a continuidade do tratamento com ponatinibe ou no grupo controle) progridem para a FC ou CB serão submetidos a TMO. Desta forma, a probabilidade de cada paciente ser submetido a TMO está diretamente relacionada às probabilidades de manutenção da resposta terapêutica com cada tratamento avaliado.

Na aba “Parâmetros Gerais” do modelo analítico elaborado é possível variar a frequência de pacientes que são submetidos a TMO na faixa de 0% até 100% (com incrementos de 5%) e verificar o efeito final sobre os custos de cada alternativa de tratamento.

4.1.2.4. Probabilidades de eventos adversos

Os eventos adversos foram divididos em:

- Eventos adversos agudos, levando à descontinuação da medicação (Tabela 39), os quais são considerados apenas no primeiro ciclo,

Tabela 39: Taxas de eventos adversos agudos levando à descontinuação do tratamento

	Taxa	EP	Distribuição	Fonte
Ponatinibe	12,5%	1,6%	Beta	⁶⁴
Dasatinibe	5,0%	1,4%	Beta	⁹⁵
Nilotinibe	9,0%	1,7%	Beta	⁹⁶

Obs.: EP = Erro-Padrão

- Eventos adversos tromboembólicos

Excluindo os eventos tromboembólicos agudos que levam à descontinuação da medicação, abordados na Tabela 39, há eventos tromboembólicos que podem ser observados em prazos mais longos e que se encontram citados, para o ponatinibe, na Tabela 40.

Tabela 40: Eventos adversos vasculares isquêmicos associados ao ponatinibe

Evento	Taxas	EP	Distribuição
Evento cardiovascular	0,33%	0,00134	Beta
Evento cerebrovascular	0,16%	0,00063	Beta
Evento vascular periférico	0,21%	0,00086	Beta
Evento de tromboembolismo venoso	0,06%	0,00022	Beta

Obs.: EP = Erro-Padrão

Fonte: ⁹⁷

Embora, por uma opção conservadora, tenham sido usados os valores para os eventos isquêmicos mencionados na Tabela 40, deve-se lembrar que pelo menos dois estudos colocaram em dúvida as taxas desse tipo de adversidade, com relação ao ponatinibe e sua comparação com os ITQs de 2ª geração:

- Januzzi *et al* (2022) ⁷¹ que, após uma revisão dos dados sobre esses eventos do Ensaio PACE por um comitê independente de adjudicação, reduziu as taxas de eventos oclusivos de 25% para 17% e aqueles de natureza grave de 20% para 16% (vide capítulo 3.2.1.11, pág. 69)
- Caocci *et al* (2019) ⁷⁷, a qual revela que a frequência de pacientes com LMC apresentando eventos arteriais oclusivos foi maior em pacientes recebendo nilotinibe (76,7% ±14,3%), seguido de ponatinibe (64% ±20,1%) e dasatinibe (44% ±24,2%) (vide item 3.2.8, pág. 88 deste PTC).
- Outros eventos adversos

Os demais eventos adversos observados para ponatinibe, dasatinibe e nilotinibe são mencionados na Tabela 59.

A ocorrência de eventos adversos também foi utilizada na análise da qualidade de vida, sendo associada a desutilidade (calculada a partir de Szabo *et al.*(2010) ⁹⁸), conforme é mostrado pela Tabela 47.

4.1.2.5. Preços e custos

Neste estudo, os custos de tratamento da LMC englobaram os gastos com os medicamentos sob comparação, os custos de acompanhamento dos casos e os custos com o tratamento das reações adversas.

•Preços dos inibidores de tirosino-quinase e gastos por ciclo de tratamento

Os preços dos medicamentos são apresentados na Tabela 41 e correspondem àqueles aprovados pela CMED em sua lista publicada em 12 de agosto de 2022 ⁶².

Foram utilizados os preços máximos de venda ao governo (PMVG) sem impostos, inclusive para o ponatinibe (sob a marca Iclusig®), para que os três medicamentos pudessem ser comparados em uma mesma base (sem PIS e COFINS e na Lista Positiva). Até o momento, o ponatinibe é o único desses ITQs que ainda está na Lista Negativa de tributação, mas acredita-se que ele poderá ser incluído na Lista Positiva se a sua incorporação for aprovada pela CONITEC.

Tabela 41: Preços e custos dos medicamentos

Medicamento	Forma dose	Quant / embalagem	Preço embalagem	Preço unitário	Dose diária	Custo/ciclo
Ponatinibe ¹	cpr 15 mg	cx c/ 30	R\$ 7.594,08	R\$ 253,14	15 mg (1 cpr)	R\$ 22.782,24
					30 mg (2 cpr)	R\$ 45.564,48
					45 mg (3 cpr)	R\$ 68.346,72
Dasatinibe ²	cpr 100 mg	cx c/ 30	R\$ 10.157,81	R\$ 338,59	100 mg (1 cpr)	R\$ 30.690,36
Nilotinibe ³	cpr 200 mg	cx c/ 112	R\$ 11.934,27	R\$ 106,56	800 mg (4 cpr)	R\$ 38.360,15

Obs.: cpr = comprimido; ¹ = Iclusig® (Pint Pharma); ² = Sprycel® (Bristol Myers Squibb); ³ = Tasigna® (Novartis). Preços de fábrica sem impostos, para fins de comparação em iguais condições tributárias

O modelo, em sua aba “Parâmetros Gerais”, possui uma caixa de seleção denominada “Concessão de crédito tributário no preço do ponatinibe” que permite ao usuário, se desejar, modificar a condição tributária de Iclusig®, tirando-o da Lista Positiva (condição “default”) e transferindo para a condição de Lista Negativa (com isso, o preço de uma caixa com 30 comprimidos de 15 mg passa de R\$ 7.594,08 para R\$ 8.505,37).

No modelo de Markov utilizado por esta planilha, cada ciclo de tratamento tem a duração de 90 dias.

Na simulação, os pacientes no grupo ponatinibe iniciam o tratamento com 45 mg/dia, sendo que a dose é reduzida para 15 mg/dia quando os pacientes apresentam resposta clínica ao tratamento considerada satisfatória (RCC / RCM e outros elementos a critério médico) ao final do 1º ciclo. Na falta dessa resposta, 50% dos pacientes interrompem o tratamento ⁶¹.

No grupo-controle, os tratamentos disponíveis são o dasatinibe na dose de 100 mg/dia ou o nilotinibe 800 mg/dia (4 comprimidos). Os pacientes que fazem uso de nilotinibe interrompem o tratamento quando se passam 3 anos sem atingir a resposta esperada ⁹⁴.

Quando os pacientes interrompem o tratamento, não há prosseguimento da terapia com qualquer outro ITQ.

Uma vez que todos os medicamentos são de utilização oral, não foi necessário agregar qualquer custo adicional referente à administração.

•Custos com a realização de TMOs

Por premissa, o modelo considerou que os pacientes poderão ser submetidos a um transplante de medula óssea (TMO) quando ocorre falha no tratamento, com progressão da LMC em FC para a FA ou CB.

As frequências de pacientes que são candidatos a TMO são definidas pelas probabilidades de ocorrer progressão e tais probabilidades variam de acordo com os fármacos e com a duração dos tratamentos, em um modelo de Markov (vide pastas “Coorte Ponatinibe” e “Coorte Dasatinibe e Ponatinibe” na planilha do modelo). Por premissa, o modelo adota que apenas 50% dos pacientes nessas condições serão submetidos a TMO, assim como que apenas um

TMO pode ser realizado para cada paciente.

Através de busca por informações da assistência hospitalar no site DATASUS ⁹⁹, foram extraídos dados sobre as quantidades e valores médios reembolsados pelo SUS para a realização de transplantes de células-tronco hematopoiéticas (assumidos como TMOs) realizados nos 12 meses dos anos de 2019, 2020 e 2021. Os resultados dessa busca são apresentados na Tabela 42.

Tabela 42: Definição dos custos de TMOs no SUS (2019-2021)

Código e descrição do procedimento	Registros	Valor médio por AIH	Valor total no período
0505010011 TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA - APARENTADO	1.076	R\$ 86.029,93	R\$ 92.568.204,68
0505010020 TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA - NÃO APARENTADO	390	R\$ 112.557,78	R\$ 43.897.534,20

Obs.: AIH = Autorização para Internação Hospitalar

• Custos com o acompanhamento dos pacientes

Utilizou-se o PCDT da Leucemia Mieloide Crônica no adulto ¹ como referência a respeito da a frequência de uso de recursos em saúde em cada ciclo de tratamento de um paciente com LMC, de acordo com o estado de saúde. Os valores unitários de cada item foram extraídos do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS) ¹⁰⁰. A frequência de consultas com especialistas, de exames de hemograma completo e internações por intercorrências clínicas foram definidas por premissa (Tabela 43), e se comportam de forma semelhante para todos os medicamentos avaliados.

Os custos unitários de hemogramas e de consulta médica em atenção especializada foram coletados diretamente do SIGTAP. Os custos dos principais exames, consultas e internações associados aos casos de LMC no SUS foram calculados de forma retrospectiva extraindo dados do DATASUS ^{99,101}.

Tabela 43: Frequência de uso e custo unitário de recursos no acompanhamento da LMC

Recurso	Frequência de consumo por ciclo				Custo unitário
	RCC	RCP	SRC	Fase de progressão	
0202100081– Identificação de mutação / rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, QPCR e QPCR sensível a metilação	0,5	0,5	1	1	R\$ 0
0202100030 – Determinação de cariótipo em sangue periférico (c/ técnica de bandas)	0,25	0,75	0,75	0,75	R\$ 160,00
0202020380 - Hemograma completo	1	1	1	1	R\$ 4,10
0301010072 - Consulta médica em atenção especializada	1	1	1	1	R\$ 10,00
0304100021 – Tratamento clínico de paciente oncológico	0	0	0	1	R\$ 1.514,90

Vale mencionar que o exame descrito na Tabela 43 como “0202100081 - IDENTIFICACAO DE MUTACAO/REARRANJOS POR PCR, PCR SENSIVEL A METILACAO, QPCR E QPCR SENSIVEL A MET” foi observado com uma frequência de 350 registros de realização desse exame (entre os anos de 2019 e 2020) e é citado por especialistas como protocolar para orientar o tratamento nos casos de LMC. No entanto, conforme pode ser observado na tabela,, o valor de reembolso de acordo com os dados colhidos do DATASUS¹⁰¹, assim como aquele que é mencionado na tabela SIGTAP¹⁰⁰ é zero. Esse valor contrasta radicalmente daquele que é mencionado para esse exame na tabela CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos da Associação Médica Brasileira ¹⁰², mas optamos por manter o valor igual a zero, alinhado aos dados oriundos do SUS.

Tais frequências e custos unitários foram combinados com as frequências de distribuição dos pacientes por cada estado para obter os custos por ciclo específicos para cada estado de resposta ao tratamento, como é mostrado na Tabela 44.

Tabela 44: Custos de acompanhamento de pacientes com LMC por ciclo

	Custo	EP	Distribuição
RCC	R\$ 52,06	R\$ 6,64	Gama
RCP	R\$ 134,11	R\$ 17,11	Gama
SRC	R\$ 134,11	R\$ 17,11	Gama
Fase de progressão	R\$ 1.649,00	R\$ 180,12	Gama

Obs.: RCC = resposta citogenética completa; RCP = resposta citogenética parcial; SRC = sem resposta citogenética

• Custos de tratamento de eventos adversos

As publicações que fazer referência ao uso do ponatinibe nas leucemias mostram ênfase nos eventos adversos de natureza tromboembólica, embora há alguns anos já existam outras fontes que, ao comparar o ponatinibe com outros ITQs (particularmente o nilotinibe), conforme foi comentado ao longo deste PTC e particularmente no texto que está a seguir em relação à Tabela 40. A Tabela 45 apresenta os custos dos principais tipos de eventos adversos de natureza tromboembólica, cujos valores foram coletados à partir de busca e processamento de dados do DATASUS para hospitalizações, nos anos de 2017 a 2020 S, utilizando o aplicativo TabWin.

Tabela 45: Custos de eventos adversos de natureza cardiovascular trombótica

Natureza do evento adverso	Custo/evento	Fonte
Evento cardiovascular	R\$ 1.901,73	DATASUS / TABNET, internações de 2017 a 2020
Evento cerebrovascular	R\$ 1.421,43	
Evento vascular periférico	R\$ 899,17	
Trombose venosa periférica	R\$ 558,60	

Além dos eventos tromboembólicos, foram coletados os dados relacionados aos eventos adversos publicados em estudos e nas bulas dos medicamentos analisados. Uma vez que, nessas fontes, os eventos adversos frequentemente são mencionados através de terminologias que não estão alinhadas ao DATASUS, foram consultados especialistas em onco-hematologia para identificar quais seriam os códigos da CID-10 que melhor englobariam essas adversidades. A seguir, esses códigos CID-10 foram utilizados para fazer uma busca nas bases de dados de assistência ambulatorial (SIA) e hospitalar (SIH) do DATASUS, para coletar e identificar as frequências de atendimentos e os valores médios reembolsados pelo SUS.

Os resultados desse trabalho são apresentados na Tabela 59 e na Tabela 60 (pág. 140). Adotou-se, como premissa, que os eventos adversos de grau 1 e 2 seriam abordados na assistência ambulatorial, enquanto os eventos de graus 3 e 4 exigiriam internação.

Após acionar uma execução do modelo farmacoeconômico, as estimativas dos custos médios para o tratamento dos eventos adversos de todos os graus pelo horizonte temporal definido no modelo mostram-se com os valores a seguir:

Tabela 46: Resultados do modelo para custos de tratamento dos eventos adversos

Medicamento	Custos de tratamento de EAs
Ponatinibe	R\$ 1.042,99
50% dasatinibe – 50% nilotinibe	R\$ 145,53

4.1.2.6. Valores dos escores de utilidade (Qualidade de Vida)

Para cada estado de saúde foi atribuído um escore de qualidade de vida, cujos valores foram identificados a partir das estimativas de Szabo *et al.* (2010) ⁹⁸ e van Agthoven *et al.* (2001) ¹⁰³, cujos valores são apresentados pela Tabela 47.

Tabela 47: Escores de utilidade

Estado de saúde	Estimativa	Erro padrão
LMC em FC com RCC	0,840	0,010
LMC em FC sem RCC	0,660	0,013
LMC em FA	0,440	0,015
LMC em CB	0,210	0,010
Desutilidade associada a EAs	0,380	0,018
Desutilidade associada ao TMO ^a	0,220	0,022

Obs.: CB = crise blástica; EA = evento adverso; FA: fase acelerada; FB: fase blástica; FC = fase crônica; LMC = leucemia mieloide crônica; RCC: resposta citogenética completa; TMO: transplante de medula óssea.

Fontes: ⁹⁸ para a maioria dos dados, com exceção do item marcado com a letra “a” ¹⁰³

4.1.3. Resultados da Análise de Custo-Efetividade

4.1.3.1. Resultados do modelo: anos de sobrevida e QALYs

Utilizando os parâmetros, premissas e valores inseridos no modelo e apresentados nos capítulos anteriores (incluindo a taxa de desconto de 5% sugerida pela CONITEC⁹⁰), os resultados do tratamento da LMC para a comparação entre ponatinibe e o grupo controle (dasatinibe / nilotinibe) são:

Tabela 48: Resultados do modelo – comparação dos anos de sobrevida e QALYs

Resultados descontados	Ponatinibe	Dasatinibe ou Nilotinibe	Valor incremental
Anos em fase crônica	5,691	3,662	+2,029
Anos em progressão	1,192	1,868	-0,676
Anos de vida totais	6,883	5,530	+1,353
QALYs	4,876	3,218	+1,659

Com os dados da Tabela 48 pode ser afirmado que, no tratamento de resgate da LMC após a falha ao uso de ITQs de 2ª geração em 2ª linha, o ponatinibe adiciona aproximadamente 1,4 anos de sobrevida por paciente, em relação ao grupo controle (6,9 *versus* 5,5). Em termos relativos, isso significa um acréscimo de 24,5% no tempo total de sobrevida.

Além disso, o ponatinibe é capaz de aumentar em 2 anos o tempo de permanência da LMC na Fase Crônica, em comparação com o grupo controle (5,7 *versus* 3,7 anos, respectivamente), o que representa um acréscimo de 55,4% no tempo em que a LMC permanece sob controle.

Os QALYs também são aumentados de forma expressiva, com ganho de 1,7 QALYs a favor do ponatinibe na comparação com o grupo controle (4,9 *versus* 3,2), ou seja, uma elevação de 51,5% nos anos de vida ajustados pela qualidade em favor do ponatinibe.

4.1.3.2. Resultados do modelo: custos de tratamento

Para o cálculo do caso-base, adotaram-se as seguintes premissas:

- Distribuição do grupo-controle com 50%-50% para os pacientes fazendo uso de dasatinibe ou nilotinibe
- 50% dos pacientes que apresentam progressão da FC para FA ou CB são submetidos a TMO
- Todos os pacientes sob tratamento com nilotinibe persistirão com esse medicamento mesmo quando ultrapassarem 3 anos sem resposta clínica
- 50% dos pacientes descontinuam o tratamento com ponatinibe quando não atingem resposta clínica

Sob tais premissas e usando os valores apresentados anteriormente, a comparação dos custos de tratamento entre ponatinibe e o grupo controle apresenta-se da seguinte maneira:

Tabela 49: Resultados do modelo (caso-base): itens de custo no tempo de vida sob tratamento

Item	Ponatinibe	50% dasatinibe 50% nilotinibe	Valor incremental
Custos com os ITQs	R\$ 577.856,73	R\$ 504.112,11	R\$ 73.744,62
Custos com o TMO	R\$ 20.935,17	R\$ 32.326,56	-R\$ 11.391,39
Custos de acompanhamento	R\$ 9.346,85	R\$ 13.632,17	-R\$ 4.285,32
Custos com eventos adversos	R\$ 1.048,15	R\$ 145,53	R\$ 902,63
Custos totais	R\$ 609.186,90	R\$ 550.216,37	R\$ 58.970,53

Obs.: ITQ = Inibidor de tirosina-quinase; TMO = transplante de medula óssea

Conforme se observa na Tabela 49, o uso de ponatinibe aumenta em R\$ 73.744,62 os gastos com os ITQs na comparação com o grupo-controle, em uma base *lifetime* (lembrando que os pacientes tratados com ponatinibe vivem cerca de 1,4 anos a mais do que o grupo controle, em média). O ponatinibe também adiciona R\$ 902,63 por paciente versus o grupo controle para o tratamento dos eventos adversos.

Por outro lado, quando o ponatinibe é comparado ao tratamento com dasatinibe/nilotinibe, observa-se que promove uma redução de custos com TMOs de R\$ 11.391,39 e dos custos de acompanhamento de -R\$ 4.285,32, em média por paciente.

Somando-se as diferenças entre os valores incrementais de todos os itens que compõe o custo total, observa-se que o ponatinibe aumenta os custos de tratamento da LMC em R\$ 59.907,62 para o caso-base do modelo econômico desenvolvido para este estudo.

4.1.3.3. Resultados da ACE: custo / anos de vida e por QALYs ganhos

Usando as mesmas premissas mencionadas no item anterior para o caso-base e os demais parâmetros e valores mencionados ao longo deste estudo, a RICE (Razão Incremental de Custo-Efetividade) a ser suportada pela substituição de dasatinibe / nilotinibe pelo ponatinibe é:

- **R\$ 43.571,40 por ano de vida ganho e**
- **R\$ 35.560,62 por QALY ganho.**

Tabela 50: Quadro-resumo dos resultados de custo-efetividade e RICE (ICER)

	Ponatinibe	Dasatinibe ou Nilotinibe	Valores incrementais
Anos de vida	6,9	5,5	1,4 anos ganhos
QALYs	4,9	3,2	1,7 QALYs ganhos
Custos totais	R\$ 609.186,90	R\$ 550.216,37	R\$ 58.970,53
Custo / ano de vida ganho			R\$ 43.571,40
Custo / QALY ganho			R\$ 35.560,62

Obs.: RICE = Razão Incremental de Custo-Efetividade (em inglês, ICER = *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*); QALY = *Quality-Adjusted Life Years* (anos de vida ajustados pela qualidade)

4.1.3.4. Resultados da ACE: Análise de Sensibilidade Determinística

Conforme foi mencionado no item 4.1.3-a, o preço do ponatinibe (Iclusig®) no caso-base foi o citado na lista de PMVG da CMED sob a condição tributária de isenção de impostos, visando simular uma paridade de condições com o dasatinibe e o nilotinibe. Para realizar uma primeira análise de sensibilidade, o modelo foi executado com o uso do preço de Iclusig® na Lista Negativa, cujos resultados são apresentados pela Tabela 51. Os dados relativos aos demais parâmetros não são apresentados nesta tabela, pois mostram-se iguais aos relatados na Tabela 48 e na Tabela 49

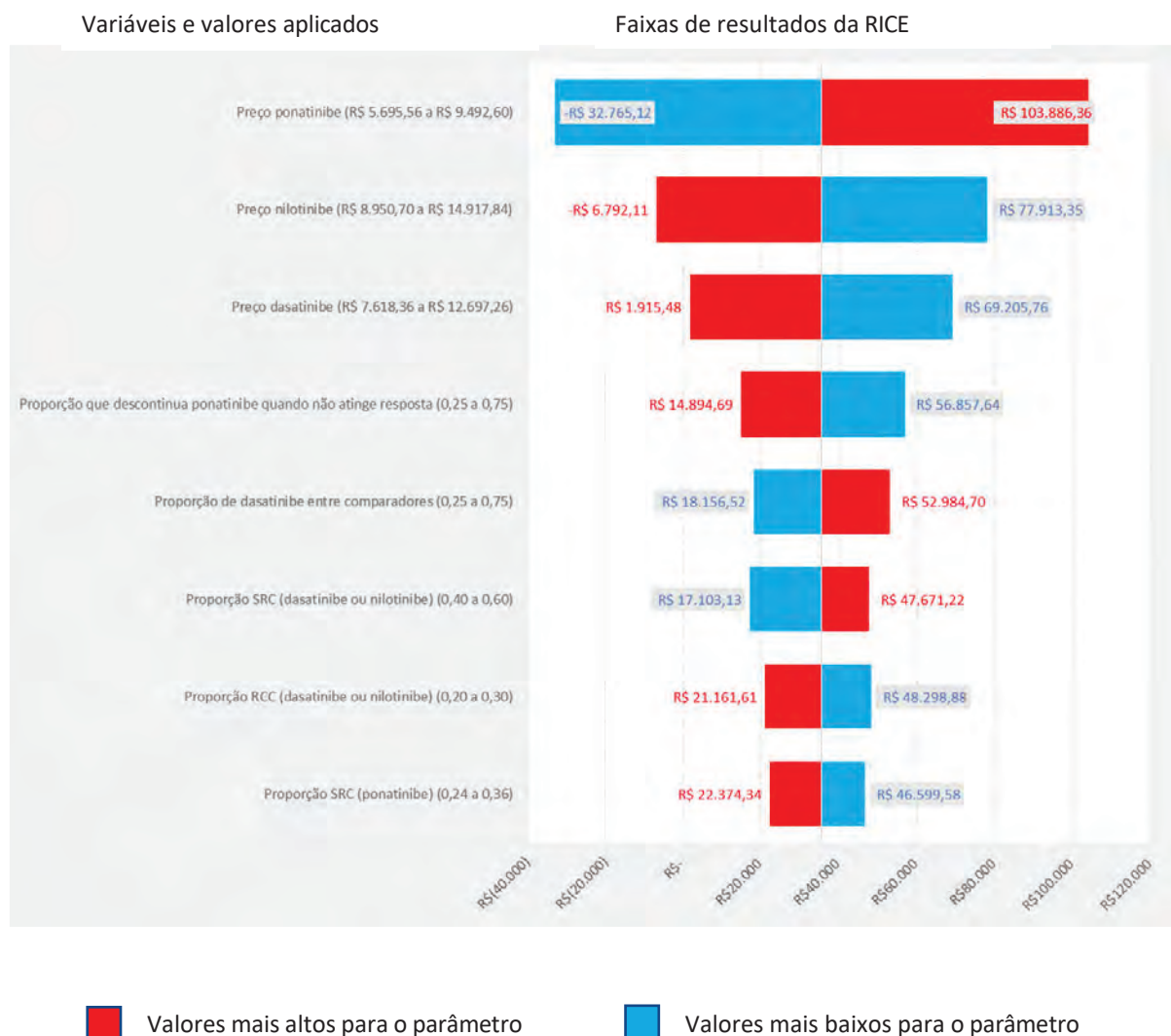
Tabela 51: Análise de sensibilidade da ACE: preço de ponatinibe na Lista Negativa

Indicador	Ponatinibe	Dasatinibe ou Nilotinibe	Valores incrementais
Custos com os ITQs	R\$ 592.813,02	R\$ 504.112,11	R\$ 88.700,91
Custos totais	R\$ 624.143,19	R\$ 550.216,37	R\$ 73.926,82
Custo / ano de vida ganho			R\$ 54.622,12
Custo / QALY ganho			R\$ 44.579,62

Voltando a utilizar os preços do ponatinibe na Lista Positiva, foram investigados os efeitos das incertezas dos valores utilizados nos parâmetros analíticos sobre os resultados da RICE (em termos de custo/QALY) através de uma Análise de Sensibilidade Determinística (ASD) univariada.

Para esta análise, foram utilizados os valores centrais de cada um dos 32 parâmetros e limites máximo e mínimo gerados por uma variação de 25% para mais ou para menos sobre os valores de cada parâmetro. Em 17 dos parâmetros submetidos a essa ASD, os resultados não se distanciaram do valor central da RICE, mas em 15 deles essas variações produziram efeitos de interesse para a ASD sobre os valores da RICE, cujos resultados são apresentados pela Figura 26.

Figura 26: Gráfico de Tornado para a Análise de Sensibilidade Determinística



Obs.: CB = Crise Blástica; EA = Evento Adverso; FA = Fase Acelerada; RCC = Resposta Citogenética Completa; RCP = Resposta Citogenética Parcial; SRC = Sem Resposta Citogenética; TMO = Transplante de Medula Óssea

Pela avaliação da Figura 26, nota-se que os preços dos ITQs são os itens com maior potencial para influenciar os valores da RICE. Deve ser lembrado que os pacientes tratados com ponatinibe apresentam uma maior sobrevida (1,4 anos acima da sobrevida obtida com dasatinibe/nilotinibe), o que leva, naturalmente, a um aumento dos custos com o tratamento antineoplásico.

Além dos itens envolvendo os preços e proporções de utilização dos ITQs, os itens que mostram maior influência sobre a RICE do ponatinibe são as taxas de respostas dos pacientes aos tratamentos, expressas pelas probabilidades de atingir os estados de saúde SRC (Sem Resposta Citogenética), RCP (Resposta Citogenética Parcial) e RCC (Resposta Citogenética Completa).

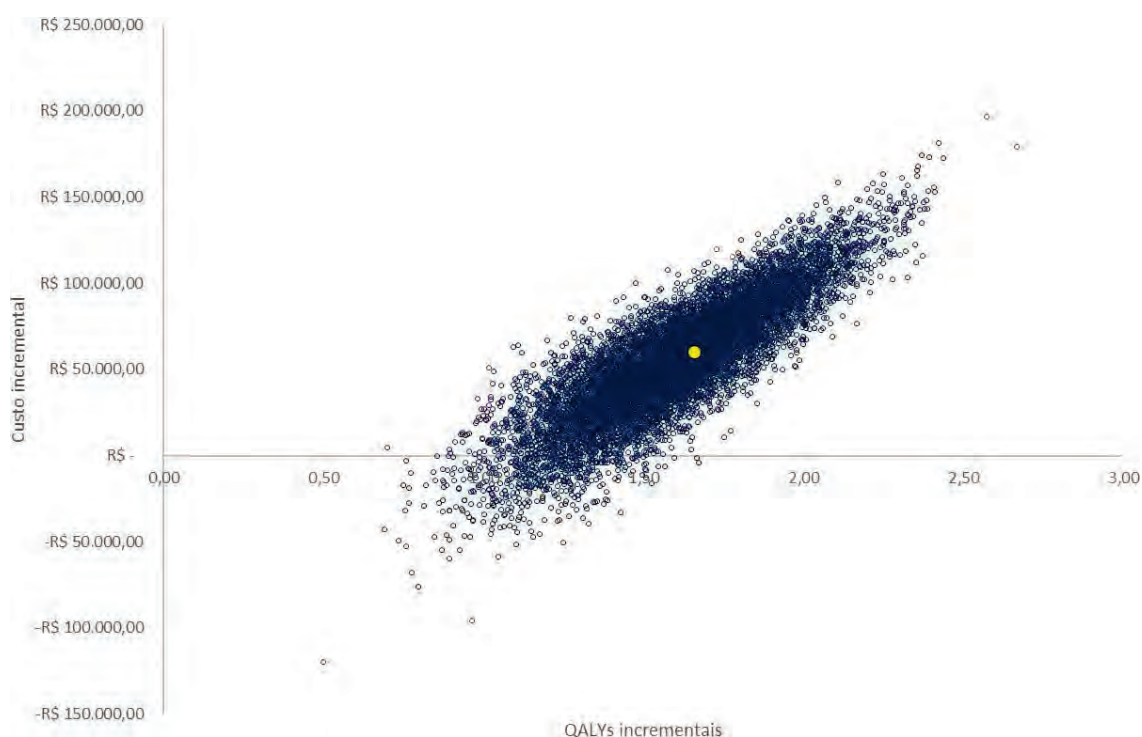
Embora os custos unitários do TMO sejam elevados, é possível observar que a sua variação

entre os limites inferior e superior (R\$ 74.470,19 e R\$ 124.116,98, respectivamente) geram um efeito pequeno sobre a RICE (R\$ 37.843,02 e R\$ 34.408,38 para os valores mais elevados e menos elevados, respectivamente). O mesmo pode ser dito a respeito da proporção de pacientes que é submetida a TMO após a progressão da FC para FA ou CB, que variou na ASD entre 25% e 75% dos pacientes. Isso mostra que o TMO não é um determinante para a redução do impacto orçamentário resultante da adoção do ponatinibe, como será visto adiante.

4.1.3.5. Resultados da ACE: Análise de Sensibilidade Probabilística

A Análise de Sensibilidade Probabilística (ASP) foi conduzida através de 10.000 simulações de Monte Carlo, nas quais cada parâmetro teve seu valor variado de acordo com as distribuições e o Erro Padrão apresentados na Tabela 38 (pág. 109). Os resultados da ASP estão representados na Figura 27.

Figura 27: Modelo de ACE - análise de sensibilidade probabilística



Analisando o conjunto dos 10.000 resultados obtidos pela ASP, observou-se que em 9.585 simulações (95,9%) os valores da RICE estavam situados entre R\$ 0,00 e R\$ 41.915,81 (equivalente a 1 PIB *per capita* no Brasil no ano de 2021⁺⁺⁺⁺). Apenas 64 simulações (0,6%) resultaram em um valor negativo da RICE e 351 simulações (3,5%) ultrapassaram o valor do PIB *per capita* mencionado. Isso permite afirmar que o resultado desta ACE é bastante robusta e confiável, assim como assumir que o ponatinibe pode ser considerado custo-efetivo em cenários nos quais o limiar da RICE é estipulado como sendo de 1 PIB *per capita*.

⁺⁺⁺⁺ Calculado com base no valor do PIB *per capita* de US\$ 7.518,8 (Banco Mundial, <https://data.worldbank.org/country/brazil?locale=pt>) e o valor de conversão de R\$ 5,5748/dólar em 31/12/2021 (<https://investnews.com.br/economia/dolar-em-2021/>)

4.2. Análise de Impacto Orçamentário

A AIO (Análise de Impacto Orçamentário) foi desenvolvida usando a mesma plataforma (planilha) na qual foi construída a ACE e seguiu os preceitos contidos nas “Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil”¹⁰⁴.

As premissas iniciais para a elaboração desta AIO são:

- Perspectiva da análise: SUS (Sistema Único de Saúde)
- Horizonte temporal: 5 anos
- Indicação: em pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) portadores de Leucemia Mieloide Crônica, em Fase Crônica, apresentando falha ao tratamento em 2ª linha durante o uso de ITQs de 2ª geração (dasatinibe ou nilotinibe)
- Intervenção: cloridrato de ponatinibe (ITQ de 3ª geração)
- Comparador: grupo controle composto por pacientes em uso de dasatinibe ou nilotinibe (distribuição 50%-50% da população a tratar)
- Benefício esperado: resgate da resposta terapêutica (citológica / hematológica), levando a um aumento da sobrevida global, sobrevida livre de progressão e ganho de QALYs

Como premissas complementares, podemos citar:

- 50% dos pacientes que apresentarem progressão da fase crônica para a fase acelerada ou crise blástica (tanto para os usuários de ponatinibe quanto de dasatinibe/nilotinibe), serão submetidos a transplante de medula óssea;
- Todos os pacientes do grupo que utiliza ponatinibe iniciam com a dose de 45 mg/dia durante o primeiro ciclo. Destes, cerca de 54% irão apresentar RCC e 8,8% irão apresentar RCP^{74,80,82}, possibilitando a redução da dose para 15 mg/dia, que será mantida até que se apresente falha ao tratamento (na simulação). Não há retorno para a dose de 45 mg/dia.

4.2.1. Premissas do modelo: incidência e prevalência

Para estimar o número de pacientes com LMC potencialmente elegíveis para o uso do ponatinibe buscou-se, inicialmente, a incidência e a prevalência da LMC.

Para a prevalência, foi adotado o valor mencionado no PCDT da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto que estima a existência de cerca de 15.892 casos de LMC no Brasil¹. Para a incidência, foram usados dados do INCA²¹ para as leucemias (em geral) no Brasil como sendo de 5,67 e 4,56 novos casos por ano para cada 100.000 homens ou mulheres, respectivamente. Ainda de acordo com o INCA²¹, a proporção de LMC no volume total de leucemias é estimada em 15%.

Segundo Hochhaus *et al* (2017) e Milojkovic *et al* (2012), cerca de 10% dos pacientes com LMC no tratamento em 2ª linha são refratários ou tornam-se resistentes ao tratamento com ITQs de 2ª geração^{4,105}.

Com estes dados iniciais, foi estimada a quantidade de pacientes que potencialmente serão usuários do ponatinibe, caso venha a ser aprovado para a incorporação no SUS, conforme mostra a Tabela 52.

Tabela 52: Estimativas do potencial de pacientes elegíveis para uso de ponatinibe

Estimativas epidemiológicas	Totais	Homens	Mulheres
População brasileira adulta (≥ 18 anos) em 2022, total e por sexo	161.775.439	77.870.652	83.904.787
Estimativa de novos casos de leucemias (em geral) para 100.000 indivíduos-ano		5,67	4,56
Novos casos anuais de leucemias (em geral) na população	8.241	4.415	3.826
Proporção de LMC no número total de leucemias (15%)	1.236 (A + B)	(A) 662	(B) 574
População exclusivamente dependente do SUS (75% do total)	927		
Estimativa do número anual de novos pacientes com LMC em 2ª linha com falha aos ITQs de 2ª geração (10%), no SUS	93		
Prevalência da LMC no Brasil em todas as fases	15.892		
Estimativa da proporção de pacientes com falha aos ITQs de 2ª geração	10%		
Prevalência estimada do número de pacientes atualmente existentes no SUS (75% da população) com LMC em 2ª linha apresentando falha aos ITQs de 2ª geração	1.192		

Fontes: 4,21,105,106

Quando os pacientes ingressam no cálculo do modelo, os gastos com os medicamentos são calculados com base no número de novos indivíduos multiplicado pelo custo de um ciclo de tratamento (90 dias). Para os pacientes do grupo controle, os custos com dasatinibe e nilotinibe são calculados com uma distribuição de 50% para cada medicamento, na condição *default*; se o usuário alterar as proporções entre os dois medicamentos (usando a aba “Parâmetros Gerais” do modelo), os custos são recalculados para ajustar-se à nova configuração.

Para os pacientes do grupo ponatinibe, os custos com o medicamento são calculados com base na premissa de que todos iniciam o tratamento com a dose diária de 45 mg durante o 1º ciclo (3 meses de duração), e passam a utilizar 15 mg/dia quando, ao iniciar o 2º ciclo, tiverem apresentado a RCC ou RCP. Entre aqueles que não apresentam resposta citogenética ao ponatinibe no 1º ciclo de tratamento, 50% deixam de utilizar este medicamento, premissa que também pode ser alterada na aba “Parâmetros Gerais”.

As possíveis respostas dos pacientes a cada opção de tratamento e suas respectivas probabilidades são apresentadas pela Tabela 53.

Tabela 53: Premissas do modelo: probabilidades de respostas clínicas para a AIO

										Eventos adversos				
Ano	RCC	RCP	SRC	Sem tratam	FA	CB	Óbito	Progressão	CV	AVC	AAP	TEV	Outros EA graves	
PONATINIBE														
Ano 1	0,569	0,094	0,118	0,140	0,049	0,011	0,020	0,132	0,010	0,005	0,002	0,006	0,125	
Ano 2	0,509	0,080	0,038	0,122	0,074	0,060	0,117	0,120	0,008	0,004	0,001	0,005	0,000	
Ano 3	0,474	0,069	0,023	0,071	0,055	0,089	0,219	0,075	0,007	0,004	0,001	0,005	0,000	
Ano 4	0,450	0,059	0,013	0,040	0,037	0,100	0,301	0,047	0,007	0,003	0,001	0,004	0,000	
Ano 5	0,431	0,047	0,007	0,022	0,026	0,102	0,365	0,031	0,006	0,003	0,001	0,004	0,000	
GRUPO-CONTROLE (dasatinibe / nilotinibe)														
Ano 1	0,237	0,234	0,406	0,000	0,080	0,018	0,026	0,213	0,000	0,000	0,000	0,000	0,070	
Ano 2	0,212	0,201	0,221	0,000	0,110	0,094	0,161	0,175	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
Ano 3	0,197	0,174	0,118	0,000	0,077	0,134	0,301	0,103	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
Ano 4	0,187	0,147	0,062	0,000	0,053	0,146	0,406	0,067	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
Ano 5	0,180	0,118	0,032	0,000	0,038	0,147	0,485	0,049	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	

Obs.: AAP = acidente arterial periférico; AVC = acidente vascular cerebral; CB = Crise blástica; CV = cardiiovascular; EA = evento adverso; FA = Fase acelerada; RCC = Resposta citogenética completa; RCP = Resposta citogenética parcial; TEV = Tromboembolismo venoso

Fontes: 8,72,91,92

4.2.2. Resultados da Análise de Impacto Orçamentário

Considerando as premissas e valores relatados anteriormente, o impacto orçamentário para a incorporação do ponatinibe no lugar de dasatinibe/nilotinibe no tratamento de resgate da LMC que falha ao tratamento em 2ª linha com ITQs de 2ª geração se apresenta da seguinte forma, para o cenário-base:

Tabela 54: Resultados do modelo: AIO da incorporação de ponatinibe - cenário-base

Ano	Novos pacientes	Pacientes em tratamento*	Ponatinibe (R\$)	Dasatinibe ou nilotinibe (R\$)	Custo incremental (R\$)
1	179	148	9.126.291,36	9.238.859,83	- 112.568,47
2	358	414	23.794.329,52	25.558.422,24	- 1.764.092,72
3	536	787	42.616.404,63	46.791.130,90	- 4.174.726,27
4	715	1.254	64.713.306,76	71.708.365,86	- 6.995.059,10
5	894	1.810	89.538.367,54	99.579.910,93	- 10.041.543,39
Total em 5 anos			229.788.699,81	252.876.689,76	- 23.087.989,95

Obs.: AIO = Análise de Impacto Orçamentário; * nesta coluna, são representados os pacientes que transitam do ano anterior para o ano corrente, considerando a exclusão dos pacientes que interrompem o tratamento (por falta de resposta, intolerância ou óbito), a adição do número incidente a cada ano e, ainda, a variação das taxas de incorporação (Tabela 55).

Os resultados apresentados pela Tabela 54 mostram que, no cenário-base, o uso de ponatinibe é capaz de gerar uma economia de R\$ 23.087.989,95 nos primeiros 5 anos de incorporação, sob as taxas progressivas de incorporação apresentadas na Tabela 55.

Um ciclo de tratamento de 90 dias com 45mg/dia de ponatinibe resulta em um gasto de R\$ 68.346,72, enquanto o gasto por ciclo com 100 mg/dia de dasatinibe custa R\$ 30.473,43 e com 800 mg/dia de nilotinibe custa R\$ 38.360,15 (com o uso do Preço Fábrica sem impostos da tabela PMVG da CMED). No entanto, embora 100% dos pacientes utilizem 45 mg/dia de ponatinibe no primeiro ciclo de tratamento, cerca de 70% deles irão apresentar RCC ou RCP na consulta de retorno para o início do 2º ciclo, permitindo a redução da dose de ponatinibe para 15 mg/dia, sem perda da eficácia, e com um custo por ciclo de R\$ 22.782,24 (25,2% inferior ao dasatinibe e 40,6% inferior ao gasto com nilotinibe). Essas doses são mantidas ao longo do tempo até que haja progressão da FC para FA ou CB.

Além do cenário-base, foram simulados dois cenários alternativos com taxas de incorporação maiores e menores ao longo do tempo, conforme mostra a Tabela 55:

Tabela 55: Premissas do modelo: cenários utilizados na AIO

	Cenário base	Cenário alternativo 1	Cenário alternativo 2
Ano 1	15%	20%	10%
Ano 2	30%	40%	20%
Ano 3	45%	60%	30%
Ano 4	60%	70%	40%
Ano 5	75%	80%	50%

Obs.: AIO = Análise de Impacto Orçamentário

Os resultados para cada cenário são apresentados pela Tabela 56.

Tabela 56: Resultados do modelo: AIO sob diferentes cenários

Ano	Cenário Base		Cenário Alternativo 1		Cenário Alternativo 2	
	Nt	Impacto orçamentário (R\$)	Nt	Impacto orçamentário (R\$)	Nt	Impacto orçamentário (R\$)
1	148	- 112.568,47	197	- 150.091,29	98	- 75.045,64
2	414	- 1.764.092,72	553	- 2.352.123,63	276	- 1.176.061,81
3	787	- 4.174.726,27	1.049	- 5.566.301,69	524	- 2.783.150,85
4	1.254	- 6.995.059,10	1.574	- 9.251.699,82	836	- 4.663.372,73
5	1.810	- 10.041.543,39	2.137	- 12.212.662,71	1.207	- 6.694.362,26
Total 5 anos		- 23.087.989,95	- 29.532.879,14		- 15.391.993,30	

Obs.: AIO = Análise de Impacto Orçamentário; Nt = número de pacientes sob tratamento com ponatinibe

Conforme foi demonstrado nas tabelas anteriores, no modelo da AIO o ponatinibe gerou redução de custos nos primeiros 5 anos de utilização populacional em relação ao tratamento com dasatinibe / nilotinibe. Na ACE, os resultados mostram um valor de ICER adicional em R\$ 35.560,62 / QALY, o que se explica pelo fato de que o modelo da ACE simula o tempo de vida de cada paciente e não se restringe apenas aos 5 primeiros anos. A sobrevida adicional de 1,658 anos (no mínimo 6 ciclos de tratamento a mais) por paciente tratado com ponatinibe gera custos adicionais na análise do tempo total de vida, em relação ao tratamento com dasatinibe / nilotinibe.

Na Tabela 57 foi feita uma análise de cada conjunto de fatores que geram os custos de tratamento nas populações tratadas com ponatinibe (45 mg/dia no 1º ciclo e 70% dos pacientes utilizando 15 mg/dia nos ciclos seguintes), sendo possível observar que, além das economias observadas com os ITQs, a menor frequência de TMOs gerada pelo maior controle que o ponatinibe causa na progressão da LMC causa forte influência nos custos totais. O TMO é um procedimento de alto custo e, por premissa do modelo, é realizado em 50% dos pacientes que apresentam progressão de fase na LMC (de FC para FA ou CB).

Tabela 57: Resultados do modelo: análise dos grupos de custos que influenciam a AIO

Ano	ITQs	TMO	Acompanhamento	Eventos adversos	Totais por ano
1	1.329.599,28	- 1.441.061,39	- 14.946,75	13.840,39	- 112.568,47
2	2.110.149,33	- 3.854.260,95	- 52.492,50	32.511,41	- 1.764.092,72
3	2.654.209,57	- 6.774.166,15	- 110.233,48	55.463,78	- 4.174.726,27
4	3.148.609,20	- 10.040.276,70	- 185.701,49	82.309,88	- 6.995.059,10
5	3.736.767,70	- 13.613.438,87	- 277.623,20	112.750,97	- 10.041.543,39

Obs.: valores em R\$

Os dados da Tabela 57 mostram, para cada item de custo, as diferenças entre as populações tratadas com ponatinibe e aquelas tratadas com dasatinibe / nilotinibe (50%/50%). Vale comentar que o custo crescente para a aquisição de ITQs (o ponatinibe) observado nessa tabela deriva dos seguintes fatores: 1. o 1º ciclo de tratamento (90 dias) utiliza a dose de 45 mg/dia de ponatinibe, cujo custo é significativamente maior do que o do comparador, mas que decai significativamente em 70% dos pacientes que apresentam RCC ou RCP, passando a doses diárias de 15 mg/dia (cujo custo é cerca de 26% e 41% menor do que dasatinibe e nilotinibe, respectivamente); e 2. os resultados da Tabela 57 incorporam o aumento do *market share* do ponatinibe (Tabela 55), que progride com aumento expressivo de pacientes utilizando 45 mg/dia de ponatinibe no 1º ciclo de tratamento.

Os custos com o tratamento de reações adversas é um item que gera resultados desfavoráveis para o ponatinibe. Deve ser considerado, entretanto, que a maior parte dos custos com EAs ocorre no início do tratamento, sendo mais um fator que é aumentado pelo crescimento do *market share* e pela incidência de novos pacientes que sofrem os efeitos adversos típicos do início do tratamento. Para a elaboração desta modelagem dos EAs do ponatinibe, foram utilizados apenas dados provenientes do estudo PACE⁸; embora tenhamos utilizado esses dados na modelagem, vale lembrar que a frequência e gravidade dos eventos tromboembólicos foi recentemente ajustada para baixo pela publicação *peer reviewed* de Januzzi *et al* (2022) ⁷¹ (vide pág. 69). Os tipos e as frequências de EAs para dasatinibe e nilotinibe foram obtidos das bulas dos produtos Sprycel^{®107} e Tasigna^{®94} que encontram-se disponíveis no site da ANVISA, e que não necessariamente são tão detalhadas e precisas quanto aquelas coletadas do estudo PACE.

Também se observa que os TMOs contribuem com uma parcela significativa da variação de custos. Portanto, para avaliar quais seriam os impactos causados pela variação na frequência e custos do TMO, foi feita uma simulação com variações nesse parâmetro, que é apresentada pela Tabela 58.

Tabela 58: Resultados do modelo: AIO com variações dos custos do TMO

	Impacto Orçamentário com variações do valor unitário de cada procedimento de TMO em relação ao caso-base			
	Sem TMO	50% de redução	Caso-base	50% de acréscimo
Custo da TMO	R\$ 0,00	R\$ 49.646,79	R\$ 99.293,59	R\$ 148.940,38
Ano 1	+1.328.492,92	+607.962,23	-112.568,47	-833.099,16
Ano 2	+2.090.168,23	+163.037,76	-1.764.092,72	-3.691.223,19
Ano 3	+2.599.439,88	-787.643,19	-4.174.726,27	-7.561.809,34
Ano 4	+3.045.217,60	-1.974.920,75	-6.995.059,10	-12.015.197,45
Ano 5	+3.571.895,47	-3.234.823,96	-10.041.543,39	-16.848.262,83
Total em 5 anos	+12.635.214,11	-5.226.387,92	-23.087.989,95	-40.949.591,98

Obs.: Valores em R\$; AIO = Análise de Impacto Orçamentário; TMO = transplante de medula óssea; AIO total em 5 anos = resultado do modelo como se fosse uma análise univariada

Os resultados da análise mostrada pela Tabela 58 revela que apenas quando os custos com TMO são anulados ou bastante reduzidos é que a simulação mostra resultados com aumento de custos totais, enquanto o cenário base e na maioria das outras simulações observa-se economia de gastos. Em simulações seriadas, observou-se que apenas quando há uma redução de 65% no custo unitário ou no volume de TMOs é que o valor do impacto orçamentário em 5 anos passa a ser positivo. Em qualquer situação diversa dessa, o uso do ponatinibe e a realização de TMO em pacientes que apresentam progressão da LMC da FC para FA ou CB resulta em economia financeira no prazo de 5 anos da AIO.

Esses resultados comprovam que os custos com TMO são importantes, mas não são a principal razão pela qual o uso do ponatinibe promove economia de despesas com o tratamento de resgate da LMC em 2ª linha após a falha ao tratamento com ITQs de 2ª geração.

5. Conclusão

Conforme foi apresentado ao longo deste PTC, a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é um câncer hematológico de grande importância clínica, epidemiológica e social, para o qual já foram desenvolvidos alguns tratamentos que lograram expandir a expectativa de vida em vários anos, particularmente os Inibidores de Tirosina-Quinase (ITQs).

Os ITQs constituem uma descoberta revolucionária no tratamento das leucemias. Através de uma terapia-alvo com baixa toxicidade, os ITQs conseguem desarmar mecanismos que estão por trás da reprodução descontrolada das células cancerosas, obtendo extensão de vida com efeitos adversos muito mais brandos do que as terapias que os antecederam. Os ITQs progrediram a partir do imatinibe (1ª geração) para outros ITQs (chamados de 2ª geração), dos quais destacam-se o dasatinibe e o nilotinibe, por estarem aprovados no Brasil para o tratamento em 2ª linha da LMC, quando esta doença deixa de responder ao tratamento com imatinibe (1ª linha). Porém, mesmo os ITQs de 2ª geração podem apresentar falha terapêutica, que em um primeiro momento manifesta-se pelo aumento dos níveis do gene BCR-ABL1, com consequente hiper-proliferação de granulócitos em várias fases de maturação, e tende a evoluir para a multiplicação extrema desses leucócitos, os quais deixam de realizar as suas funções normais.

Na ocorrência desta falha ao tratamento de 2ª linha, as diretrizes atualmente vigentes no SUS para o tratamento dos pacientes com LMC deixam a escolha da continuidade do tratamento a cargo dos CACONS, UNACONS e outros prestadores de serviços em oncologia. Uma das alternativas em uso é dar continuidade ao ITQ de 2ª geração (dasatinibe ou nilotinibe) que estava sendo usado, ou substituí-lo pelo outro ITQ de 2ª geração. Em alguns casos, os pacientes são encaminhados para a realização de um Transplante de Medula Óssea (TMO), que é um procedimento de alta eficiência na cura da doença, mas limitado principalmente pelas dificuldades técnicas para a sua execução e pelos riscos à saúde inerentes ao procedimento, além de não ser indicado para pacientes que não tenham apresentado regresso da LMC à sua fase anterior à da perda da resposta ou naqueles que não apresentem hígidez suficiente para esse procedimento.

Desta forma, o tratamento dos pacientes de LMC em Fase Crônica que, no cenário da 1ª linha e da 2ª linha, deixaram de responder aos ITQs de 2ª geração, constitui uma necessidade médica que não estava atendida até o surgimento do ponatinibe, um ITQ de 3ª geração que foi lançado nos EUA no ano 2012.

O ponatinibe foi exaustivamente estudado durante 5 anos pelo ensaio clínico pivotal denominado PACE (*Ponatinib Ph+ All and CML Evaluation*), que acompanhou pacientes com LMC em 270 pacientes em tratamento com ponatinibe em Fase Crônica (270 pacientes), em Fase Acelerada (85 pacientes) e em Crise Blástica (62 pacientes). Entre os principais resultados obtidos nos 5 anos deste ensaio clínico, destacam-se os seguintes desfechos por cada estado de saúde na LMC ⁸:

- Para os pacientes que se encontravam com LMC em Fase Crônica:
 - o SLP (sobrevida livre de progressão): 53% (45% - 60%) dos pacientes
 - o SG (sobrevida global): 73% (66% - 79%) dos pacientes
 - o 82% dos pacientes atingiram o estado de RCM (Resposta Citogenética Maior)
 - o O tempo médio para atingir a RCM a partir do início do tratamento foi 2,9 meses
- Para os pacientes que se encontravam com LMC em Fase Acelerada:
 - o SLP: 22%
 - o SG: 49%
- Para os pacientes em Crise Blástica:
 - o SLP: 3,7 meses
 - o SG: 9% em 3 anos

Lipton *et al* (2015) publicaram uma revisão sistemática com metanálise, envolvendo 11 publicações, que avaliou a eficácia do ponatinibe em comparação com dasatinibe e nilotinibe^{****} na LMC em Fase Crônica para pacientes que se mostraram resistentes ou intolerantes a ITQs de 2ª geração. Seus resultados mostraram que a probabilidade de atingir a RCC (Resposta Citogenética Completa) com o uso do ponatinibe foi de 60% (IC95% 52-68%); versus 24% (IC95% 9-45%) com dasatinibe e 26% (IC95% 21-32%) com nilotinibe. ⁷²

Para os resultados obtidos com o ponatinibe, foi realizada ainda uma análise com a exclusão dos dados de pacientes portadores da mutação T315I, mostrando que a probabilidade de resposta cai para 52% (IC95% 41-62%), mas ainda assim muito superior aos demais ITQs. ⁷²

Em relação a eventos adversos, os EAs mais frequentemente atribuídos ao ponatinibe são os efeitos tromboembólicos, cujas taxas haviam sido relatada pelos pesquisadores do estudo PACE com uma frequência de 25% dos pacientes tratados; no entanto, após a revisão dos dados por um comitê independente de adjudicação composto por especialistas da área cardiovascular e utilizando critérios definidos pelo ACC/AHA (*American College of Cardiology / American Heart Association*), pela SCTI (*Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative*) e pelo FDA, essa frequência foi reduzida para 17%, cujos dados foram publicados por Januzzi *et al* (2022) ⁷¹. No estudo PACE, foi verificado que os EAs graves que levaram à descontinuação do tratamento foram registrados em 12,5% dos pacientes estudados⁸, enquanto as informações das bulas do nilotinibe⁹⁴ e do dasatinibe¹⁰⁷ mostram taxas de 9% e 5% para esses EAs, respectivamente.

Vários outros estudos foram realizados, comprovando os resultados de eficácia e a segurança do ponatinibe no tratamento da LMC após a falha a ITQs de 2ª geração, incluindo em

**** O bosutinibe também foi incluído na comparação, mas não será citado aqui por não estar ainda disponível no Brasil

populações diferentes, os quais foram descritos ao longo deste PTC.

Um fato relevante é que, além dos benefícios demonstrados para a indicação sugerida por este PTC, o ponatinibe é o único ITQ que apresenta eficácia no tratamento da LMC em pacientes portadores da mutação T315I, condição na qual a LMC não responde ao tratamento com nenhum outro ITQ de 1ª ou 2ª geração.

Na Análise de Custo-Efetividade, foi elaborado um modelo farmacoeconômico totalmente brasileiro, que utilizou dados de eficácia e segurança dos três medicamentos oriundos de sólidos ensaios clínicos internacionais, mas considerou o cenário e os custos próprios do SUS. Esse modelo comparou o uso do ponatinibe com uma população de controle na qual o tratamento é distribuído entre dasatinibe e nilotinibe em iguais proporções (50%-50%) entre os pacientes, com um horizonte temporal de 30 anos. Os resultados mostraram que, em relação ao grupo-controle, o uso do ponatinibe proporcionou um aumento de 1,35 anos de vida (6,88 versus 5,53, respectivamente) e um ganho de 1,66 QALYs (4,88 versus 3,22). O valor da RICE (Razão Incremental de Custo-Efetividade) foi de R\$ 35.560,62 por QALY ganho, com a comprovação, pelas análises de sensibilidade, que os resultados são bastante robustos. Entende-se que este valor da RICE seja bastante aceitável sob a perspectiva do SUS, situando-se abaixo do nível de 1 PIB *per capita* no Brasil (em valores do ano 2020).

Na Análise de Impacto Orçamentário, foi estimado que nos primeiros 5 anos de utilização o ponatinibe no lugar de dasatinibe/nilotinibe poderá promover uma economia de R\$ 23.087.989,95, devido à boa taxa de resposta dos pacientes à dose de 15 mg/dia do medicamento, associada a redução da frequência dos Transplantes de Medula Óssea (TMO). Em cenários alternativos, o ponatinibe só deixou de resultar em economia de recursos quando os números (valor e frequência) de TMOs mostram-se inferiores a 35% em relação aos valores reembolsados pelo SUS para esse procedimento ou à frequência de TMOs realizadas nos pacientes que apresentam progressão da LMC da FC para FA ou CB.

Desta forma, a ABHH vem mui respeitosamente solicitar a incorporação do ponatinibe no arsenal de tratamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, com a certeza de que a sua aprovação irá trazer economia financeira no tratamento dos pacientes com LMC que falham após o tratamento em 2ª linha com ITQs de 2ª geração, os quais levam a maiores custos em relação ao ponatinibe (quando comparados em horizontes temporais semelhantes), assim como inegáveis benefícios para a sobrevida dos portadores desta doença.

6. Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministerio da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta n. 4 de 01/03/2021 - PCDT da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Published online 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/leucemia-mieloide-cronica-do-adulto-pcdt.pdf>
2. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: Incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3358-3363. doi:10.1200/JCO.2007.15.8154
3. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054-1061. doi:10.1038/leu.2009.38
4. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: An intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2012;119(8):1838-1843. doi:10.1182/blood-2011-10-383000
5. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: An evolving treatment paradigm. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2015;15(6):323-334. doi:10.1016/j.clml.2015.03.006
6. Ribeiro BF, Miranda ECM, de Albuquerque DM, et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors -a single center experience. *Clinics*. 2015;70(8):550-555. doi:10.6061/clinics/2015(08)04
7. García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Current Treatment Options for Chronic Myeloid Leukemia Patients Failing Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Clin Med*. 2020;9(7):2251. doi:10.3390/jcm9072251
8. Cortes JE, Kim D-WW, Pinilla-Ibarz 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. doi:10.1182/blood-2016-09-739086
9. Lockwood W. Leukemia: AML, CML, ALL and CLL. Published 2019. Accessed August 20, 2021. <https://www.rn.org/courses/coursematerial-242.pdf>
10. Chereda B, Melo J V. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol*. 2015;94(2):107-121. doi:10.1007/s00277-015-2325-z
11. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol*. 2014;89(5):547-556. doi:10.1002/ajh.23691
12. Vuelta E, García-Tuñón I, Hernández-Carabias P, Méndez L, Sánchez-Martín M. Future approaches for treating chronic myeloid leukemia: Crispr therapy. *Biology (Basel)*. 2021;10(2):1-16. doi:10.3390/biology10020118
13. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th, Vol 2 ed. WHO - World Health Organization; 2017. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
14. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2016;91(2):252-265. doi:10.1002/ajh.24275
15. Losson H, Schnekenburger M, Dicato M, Diederich M. HDAC6—An Emerging Target Against Chronic Myeloid Leukemia? *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):318. doi:10.3390/cancers12020318
16. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709. doi:10.1002/ajh.25792
17. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Breccia M. Dose Optimization of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A New Therapeutic Challenge. *J Clin Med*. 2021;10(3):515. doi:10.3390/jcm10030515
18. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen M V., et al. Quality of Life in Patients With Newly

- Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia on Imatinib Versus Interferon Alfa Plus Low-Dose Cytarabine: Results From the IRIS Study. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2138-2146. doi:10.1200/JCO.2003.12.154
19. Malagola M, Iurlo A, Abruzzese E, et al. Molecular response and quality of life in chronic myeloid leukemia patients treated with intermittent TKIs: First interim analysis of OPTkIMA study. *Cancer Med*. 2021;10(5):1726-1737. doi:10.1002/cam4.3778
 20. American Cancer Society. How Do You Know If Treatment for Chronic Myeloid Leukemia Is Working? Cancer A-Z. Published 2021. Accessed January 21, 2022. <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/is-treatment-working.html>
 21. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Published 2019. Accessed December 19, 2019. <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
 22. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688
 23. Hu Y, Li Q, Hou M, Peng J, Yang X, Xu S. Magnitude and Temporal Trend of the Chronic Myeloid Leukemia: On the Basis of the Global Burden of Disease Study 2019. *JCO Global Oncology*. doi:10.1200/go.21.00194
 24. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2018;93(3):442-459. doi:10.1002/ajh.25011
 25. Lange T, Deininger MW. Molecular diagnostics in chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Med Diagn*. 2010;4(2):113-124. doi:10.1517/17530050903483187
 26. Luu MH, Press RD. BCR–ABL PCR testing in chronic myelogenous leukemia: molecular diagnosis for targeted cancer therapy and monitoring. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(7):749-762. doi:10.1586/14737159.2013.835573
 27. Chauffaille M de LLF. Leucemia mieloide crônica: tratamento baseado em evidências. *Diagn Trat*. 2009;14(2):62-65. <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2009/v14n2/a0003.pdf>
 28. Castagnetti F, Binotto G, Capodanno I, et al. Making Treatment-Free Remission (TFR) Easier in Chronic Myeloid Leukemia: Fact-Checking and Practical Management Tools. *Target Oncol*. 2021;16(6):823-838. doi:10.1007/s11523-021-00831-4
 29. Arora R, Press RD. Measurement of BCR-ABL1 transcripts on the International Scale in the United States: current status and best practices. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(1):8-16. doi:10.1080/10428194.2016.1190974
 30. NCCN. Chronic Myeloid Leukemia Version 1.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
 31. Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23:vii72-vii77. doi:10.1093/annonc/mds228
 32. Guilhot J, Preudhomme C, Mahon FX, Guilhot F. Analyzing molecular response in chronic myeloid leukemia clinical trials: Pitfalls and golden rules. *Cancer*. 2015;121(4):490-497. doi:10.1002/cncr.29053
 33. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
 34. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-2857. doi:10.1200/JCO.2015.66.2866
 35. Nese M, de Bellis R, Urtiarte R, Di Landro J. Treatment of chronic myeloid leukemia using alpha-interferon and hydroxyurea. Study of 30 cases. *Sangre (Barc)*. 1994;39(3):183-186.
 36. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Supplement 4):iv41-iv51. doi:10.1093/annonc/mdx219

37. Talpaz M, Hehlmann R, Quintás-Cardama A, Mercer J, Cortes J. Re-emergence of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(4):803-812. doi:10.1038/leu.2012.313
38. Hjorth-Hansen H, Stentoft J, Richter J, et al. Safety and efficacy of the combination of pegylated interferon- α 2b and dasatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2016;30(9):1853-1860. doi:10.1038/leu.2016.121
39. Nicolini FE, Etienne G, Dubruille V, et al. Nilotinib and peginterferon alfa-2a for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia (Nilopeg): A multicentre, non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2015;2(1):e37-e46. doi:10.1016/S2352-3026(14)00027-1
40. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus Peginterferon Alfa-2a in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2511-2521. doi:10.1056/nejmoa1004095
41. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markev rn B, et al. Combination of pegylated IFN- α 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(12):3228-3235. doi:10.1182/blood-2011-02-336685
42. Saad A, de Lima M, Anand S, et al. Hematopoietic cell transplantation, Version 2.2020. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2020;18(5):599-634. doi:10.6004/jnccn.2020.0021
43. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J. The role of hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2015;94(2):177-186. doi:10.1007/s00277-015-2313-3
44. Silva MJS, Souza PGVD de. Desenvolvimento De Doenças E Complicações Após Transplante De Medula  ssea / Development of Disease and Subsequent Complications of Bone Marrow Transplantation. *Brazilian J Dev*. 2020;6(12):98279-98294. doi:10.34117/bjdv6n12-354
45. Innes AJ, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia-transplantation in the tyrosine kinase era. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(6):1037-1053. doi:10.1016/j.hoc.2014.08.002
46. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer*. 2018;17(1):1-13. doi:10.1186/s12943-018-0782-4
47. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):141-154. doi:10.1038/nrclinonc.2016.139
48. Cross NCP, White HE, Colomer D, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(5):999-1003. doi:10.1038/leu.2015.29
49. Baccarani M, Druker BJ, Branford S, et al. Long-term response to imatinib is not affected by the initial dose in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: final update from the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) study. *Int J Hematol*. 2014;99(5):616-624. doi:10.1007/s12185-014-1566-2
50. European Leukemia Net. Calculation of Relative Risk of CML Patients. Accessed December 10, 2021. European Leukemia Net. Calculation of Relative Risk of CML Patients
51. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in the Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia with the Philadelphia Chromosome. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1038-1042. doi:10.1056/NEJM200104053441402
52. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica*. 2008;93(12):1792-1796. doi:10.3324/haematol.13068
53. Talpaz M. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928-1937. doi:10.1182/blood.V99.6.1928
54. Apperley JF, Cortes JE, Kim D-W, et al. Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase After Imatinib Failure: The START A Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3472-3479. doi:10.1200/JCO.2007.14.3339
55. Kantarjian H, Cortes J, Kim D-W, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70

- mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009;113(25):6322-6329. doi:10.1182/blood-2008-11-186817
56. The American Cancer Society medical and editorial content. Treating Chronic Myeloid Leukemia by Phase. Published 2017. Accessed October 21, 2022. <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/treating-by-phase.html>
57. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer*. 2017;123(22):4391-4402. doi:10.1002/cncr.30864
58. Heiblig M, Rea D, Chrétien ML, et al. Ponatinib evaluation and safety in real-life chronic myelogenous leukemia patients failing more than two tyrosine kinase inhibitors: the PEARL observational study. *Exp Hematol*. 2018;67(Cml):41-48. doi:10.1016/j.exphem.2018.08.006
59. Drugs.com. FDA Approves Iclusig. Published 2012. Accessed May 19, 2022. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-iclusig-two-rare-types-leukemia-3589.html>
60. Chan O, Talati C, Isenalumhe L, et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(3):530-538. doi:10.1182/bloodadvances.2019000268
61. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Iclusig. Consulta a medicamentos. Published 2019. Accessed October 22, 2021. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351750852201820/>
62. Brasil - MS/CMED. Lista de Preços Máximos de Medicamentos no Brasil para venda governamental. Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico, CMED. Published 2022. Accessed August 28, 2022. <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
63. CONITEC. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científico. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia.
64. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-1796. doi:10.1056/NEJMoa1306494
65. Cortes JE, Kim DG, Pinilla-Ibarz J, et al. Efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients in the PACE trial: 3-year results. *J Clin Oncol*. 2015;33(15_suppl):e18052-e18052. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e18052
66. Cortes JE, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, et al. 4-Year Results from the Pivotal Phase 2 PACE Trial: Efficacy and Safety in Heavily Pretreated Leukemia Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16:S56. doi:10.1016/j.clml.2016.07.082
67. Cortes J, Pinilla-Ibarz J, Coutre P le, et al. Long-term efficacy and safety in heavily pretreated leukemia patients: 4-year results from the pivotal phase 2 PACE trial. In: *21st Congress of the European Hematology Association*. ; 2016.
68. Cortes J, Kantarjian H, Pinilla-Ibarz J, et al. 5-YR results from the pivotal phase 2 ponatinib pace trial: efficacy, safety and landmark analysis in heavily pretreated patients (PTS) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML). In: *Haematol Conf 22th Congr Eur Hematol Assoc Spain*. ; 2017. <https://library.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181890/jorge.cortes.5-yr.results.from.the.pivotal.phase.2.ponatinib.pace.trial.html>
69. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer*. 2017;123(15):2875-2880. doi:10.1002/cncr.30558
70. Breccia M, Abruzzese E, Iurlo A, et al. Efficacy and safety of second-line ponatinib after failure of a single previous tyrosine kinase inhibitor for chronic myeloid leukemia patients in chronic phase. *Haematologica*. 2016;101(6):e267-e268. doi:10.3324/haematol.2016.145623
71. Januzzi JL, Garasic JM, Kasner SE, et al. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):1-25. doi:10.1186/s13045-021-01221-z
72. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor

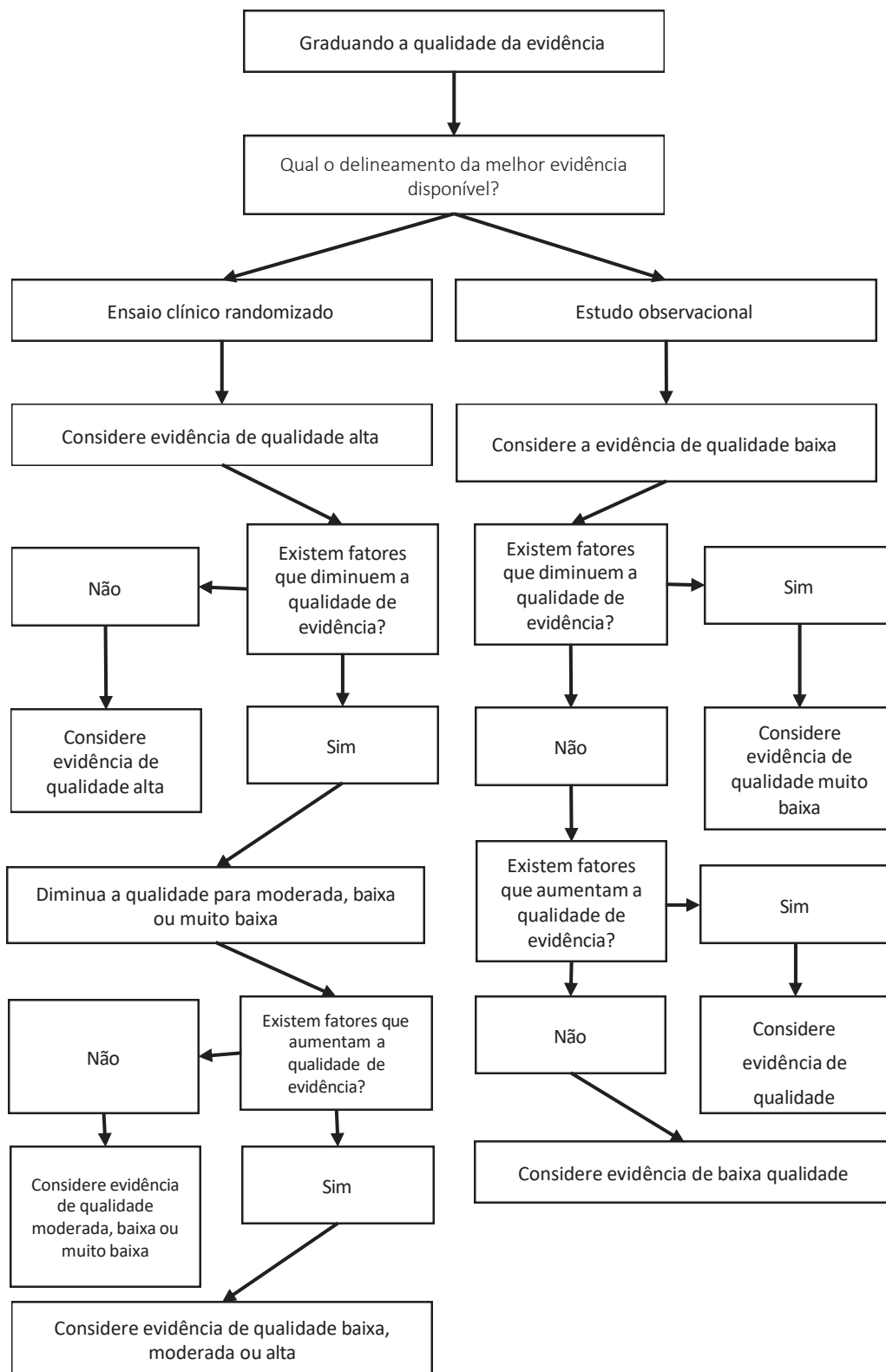
- treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res.* 2015;39(1):58-64. doi:10.1016/j.leukres.2014.10.005
73. Sanford D, Kantarjian H, Skinner J, Jabbour E, Cortes J. Phase II trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia resistant to one previous tyrosine kinase inhibitor. *Haematologica.* 2015;100(12):e494-e495. doi:10.3324/haematol.2015.132845
 74. Tojo A, Kyo T, Yamamoto K, et al. Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study. *Int J Hematol.* 2017;106(3):385-397. doi:10.1007/s12185-017-2238-9
 75. Shacham-Abulafia A, Raanani P, Lavie D, et al. Real-life Experience With Ponatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Multicenter Observational Study. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2018;18(7):e295-e301. doi:10.1016/j.clml.2018.05.002
 76. Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, et al. Ponatinib as second-line treatment in chronic phase chronic myeloid leukemia patients in real-life practice. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1577-1580. doi:10.1007/s00277-018-3337-2
 77. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, et al. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol.* 2019;37(3):296-302. doi:10.1002/hon.2606
 78. Graham IM, Di Angelantonio E, Visseren F, et al. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(24):3046-3057. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.052
 79. Caocci G, Mulas O, Bonifacio M, et al. Recurrent arterial occlusive events in patients with chronic myeloid leukemia treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors and role of secondary prevention. *Int J Cardiol.* 2019;288:124-127. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.051
 80. Devos T, Havelange V, Theunissen K, et al. Clinical outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with ponatinib in routine clinical practice—data from a Belgian registry. *Ann Hematol.* 2021;100(7):1723-1732. doi:10.1007/s00277-021-04507-x
 81. Etienne G, Rea D, Coiteux V, et al. Ponatinib long-term follow-up of efficacy and safety in CP-CML patients in real world settings in France: The POST-PACE study. *Leuk Res.* 2021;104:14-16. doi:10.1016/j.leukres.2021.106541
 82. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood.* 2021;138(21):2042-2050. doi:10.1182/blood.2021012082
 83. Cortes JE, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, et al. Long-term efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients: 4-year results from the pivotal phase 2 pace trial. *Haematol Conf 21st Congr Eur Hematol Assoc Denmark.*
 84. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Ponatinib - Assessment according to § 35a (para. 1, sentence 10) Social Code Book V (dossier assessment). IQWiG. Published 2020. Accessed November 22, 2021. <https://www.iqwig.de/en/projects/g20-08.html>
 85. NICE. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. NICE guidance. Published 2017. Accessed November 22, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451/resources/ponatinib-for-treating-chronic-myeloid-leukaemia-and-acute-lymphoblastic-leukaemia-pdf-82604840051653>
 86. NHS. Ponatinib (Iclusig®) is accepted for use within NHS Scotland. Healthcare Improvement, Scotland Scottish Medicines Consortium. Published 2015. Accessed November 23, 2021. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2173/ponatinib_iclusig_final_march_2015_for_website.pdf
 87. CADTH / PCODR. pCODR Expert Review Committee. Final Recommendation for Iclusig. pCODR - Pan-Canadian Oncology Drug Review. Published 2015. Accessed November 23, 2021. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml-all_fn_rec.pdf
 88. PBS The Pharmaceutical Benefits Scheme. Ponatinib (Australia). Australian Government,

- Department of Health. Accessed November 23, 2021.
<https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=ponatinib&base=atc1code:l,&search-type=medicines>
89. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, et al. Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020;34(6):1495-1502. doi:10.1038/s41375-020-0842-9
90. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde 2a ed. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2014. Accessed January 21, 2022.
http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf
91. Loveman E, Cooper K, Bryant J, Colquitt JL, Frampton GK, Clegg A. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2012;16(23):1-137. doi:10.3310/hta16230
92. Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, et al. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer*. 2007;109(8):1556-1560. doi:10.1002/cncr.22569
93. Brasil - MS/DATASUS Mortalidade. Mortalidade – 1996 a 2018, pela CID-10. DATASUS Sistema de Gerenciamento de Óbitos. Published 2022. Accessed November 21, 2021.
<https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-1996-a-2017-pela-cid-10-2/>
94. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tasigna (nilotinibe): bula do profissional de saúde. Published 2022. Accessed August 1, 2022.
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
95. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270. doi:10.1056/nejmoa1002315
96. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-2259. doi:10.1056/NEJMoa0912614
97. Cortes J, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. NCT01207440 Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (PACE). Accessed August 3, 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01207440>
98. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Heal*. 2010;13(1):103-111. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00573.x
99. Brasil - Ministério da Saúde, Brasil - MS/DATASUS Hospitalar, Brasil - Ministério da Saúde. Informações de Saúde: Produção Hospitalar (SIH/SUS). DATASUS. Published 2022. Accessed June 5, 2022. <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/assistencia-a-saude>
100. Brasil - MS/SIGTAP. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Published 2022. Accessed June 7, 2022.
<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
101. Brasil - MS/DATASUS Ambulatorial. Informações de Saúde: Produção Ambulatorial (SIA/SUS). DATASUS. Published 2022. Accessed June 5, 2022.
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=19122>
102. AMB AMB. CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 5a edição. Published 2018. <https://amb.org.br/cbhpm/>
103. Van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, Uyl-De Groot CA. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease: A prospectiv. *Eur J Cancer*. 2001;37(14):1781-1789. doi:10.1016/S0959-8049(01)00198-8
104. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos.

- Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2012.
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
105. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-927. doi:10.1056/nejmoa1609324
 106. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade simples: 2010-2060. Published 2018. Accessed September 5, 2022. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=21830&t=resultados>
 107. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Sprycel (dasatinibe): bula do profissional de saúde. Published 2022. Accessed August 1, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
 108. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos 4a edição [recurso eletrônico]. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2021. Accessed January 21, 2022. http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf
 109. Sweet K, Zhang L, Pinilla-Ibarz J. Biomarkers for determining the prognosis in chronic myelogenous leukemia. *J Hematol Oncol*. 2013;6(1):1. doi:10.1186/1756-8722-6-54
 110. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092

7. Anexo I – Qualidade da Evidência

Fluxograma para a avaliação da qualidade de evidências



Fonte: ¹⁰⁸

8. Anexo II – Escores usados para o prognóstico da LMC

Escores para prognóstico na LMC

Fontes: ^{33,109}

O número de plaquetas deve ser calculado em termos de número de plaquetas $\times 10^9/L$

Escore SOKAL

Cálculo:

$(\text{Exp } 0,0116 \times (\text{idade em anos} - 43,4)) + 0,0345 \times (\text{baço}^a - 7,51) + 0,188 \times [(\text{plaquetas} / 700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\% \text{ blastos} - 2,10)$

^a = dimensão em centímetros medidos a partir da margem costal

Estratificação do risco em grupos:

- Baixo risco: escore $< 0,8$
- Risco intermediário: escore $0,8$ a $1,2$
- Alto risco: escore $> 1,2$

Escore Hasford (EURO)

Cálculo:

$(0,6666 \times \text{idade}^a) + (0,042 \times \text{baço}^b) + (0,0584 \times \% \text{ blastos}) + (0,0413 \times \% \text{ eosinófilos}) + (0,2039 \times \% \text{ basófilos}^c) + (1,0956 \times \text{plaquetas}^d) \times 1.000$

^a = valor 0 quando a idade < 50 anos, ou 1 se ≥ 50 anos

^b = dimensão em centímetros medidos a partir da margem costal

^c = valor 0 se basófilos $< 1\%$, ou 1 em qualquer outro valor

^d = valor 0 se plaquetas $< 1.500 \times 10^9$, ou 1 em qualquer outro valor

Estratificação do risco em grupos:

- Baixo risco: escore ≤ 780
- Risco intermediário: escore > 780 e ≤ 1.480
- Risco alto: escore > 1.480

Escore EUTOS

Cálculo:

$(7 \times \text{contagem de basófilos}) + (4 \times \text{baço}^a)$

^a = dimensão em centímetros medidos a partir da margem costal

Estratificação do risco em grupos:

- Baixo risco: escore ≤ 87
- Risco alto: escore > 87

Escore ELTS

Cálculo:

$(0,0025 \times (\text{idade}/10)^3) + (0,0615 \times \text{baço}^a) + (0,1052 \times \text{blastos}) + (0,4104 \times (\text{plaquetas} / 1000)^{-0,5}$

^a = dimensão em centímetros medidos a partir da margem costal

Estratificação do risco em grupos:

- Baixo risco: escore $< 1,568$
- Risco intermediário: escore entre $1,568$ a $2,2185$
- Risco alto: escore $> 2,2185$

Escalas de desempenho

Escala de Karnofsky

- 100%: Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença.
- 90%: Mínimos sinais e sintomas, capaz de realiza suas atividades com esforço.
- 80%: Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço.
- 70%: Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar.
- 60%: Necessita de assistência ocasional, capaz de trabalhar.
- 50%: Necessita de assistência considerável e cuidados médicos freqüentes.
- 40%: Necessita de cuidados médicos especiais.
- 30%: Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte.
- 20%: Muito doente, necessita suporte.
- 10%: Moribundo, morte iminente.

Escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

- 0: Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
- 1: Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)
- 2: Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 50-60%).
- 3: Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
- 4: Completamente incapaz de realizar autocuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%).

9. Anexo III – Detalhamento de dados dos EAs – probabilidades e custos

Tabela 59: Frequências dos eventos adversos utilizadas no modelo econômico

Ponatinibe ⁶⁴		
	Qualquer grau	Graus 3 ou 4
EAs não hematológicos		
Dor abdominal	46%	10%
Rash	47%	4%
Constipação	41%	3%
Cefaleia	43%	3%
Pele seca	42%	3%
Fadiga	30%	2%
Hipertensão	37%	14%
Febre	26%	1%
Artralgia	33%	3%
Náusea	29%	<1%
Diarreia	20%	<1%
Aumento na lipase	27%	13%
Vômito	19%	1%
Mialgia	24%	1%
Dor de extremidades	24%	3%
Eventos isquêmicos cardíacos	1,3%	
Eventos cerebrovasculares	0,6%	
Eventos arteriais periféricos	0,9%	
Tromboembolismo venoso	0,2%	
EAs hematológicos		
Trombocitopenia	46%	35%
Neutropenia	20%	17%
Anemia	20%	10%
Dasatinibe ¹⁰⁷		
	Qualquer grau	Graus 3 ou 4
Retenção de fluidos	39%	5%
Derrame Pleural	28%	3%
Edema superficial localizado	14%	0
Hipertensão pulmonar	5%	<1%
Edema generalizado	4%	0
Derrame do pericárdio	4%	1%
Insuficiência cardíaca congestiva	2%	<1%
Edema pulmonar	1%	0
Diarreia	22%	1%
Dor musculoesquelética	14%	0
Rash	14%	0
Cefaleia	13%	0
Dor abdominal	11%	0
Astenia	11%	<1%
Náusea	10%	0
Mialgia	7%	0
Artralgia	7%	0
Hemorragia	7%	1%

Sangramento gastrointestinal	2%	1%
Outro sangramento	6%	0
Vômito	5%	0
Espasmos musculares	5%	0
Nilotinibe⁹⁴		
	Qualquer grau	Graus 3 ou 4
Diminuição do apetite	4%	0
Cefaleia	22%	1%
Náusea	21%	1%
Constipação	7%	<1%
Diarreia	7%	0
Vômito	9%	1
Dor abdominal	9%	<1%
Dispepsia	5%	<1%
Rash	39%	3
Prurido	16%	<1%
Alopecia	14%	0
Pele seca	12%	0
Eritema	6%	0
Mialgia	12%	<1%
Artralgia	10%	0
Espasmos musculares	9%	<1%
Dor nos ossos	5%	<1%
Dor nas extremidades	3%	<1%
Fadiga	11%	<1%
Astenia	5%	<1%
Edema periférico	7%	0

A Tabela 60 a seguir apresenta as estimativas de custos de tratamento dos eventos adversos atribuíveis aos medicamentos analisados neste PTC.

A primeira coluna (“Eventos Adversos”) cita os EAs da maneira como foram mencionados no estudo clínico ou na bula do medicamento. As colunas “CID” e “Descrição” apresentam o código do CID-10 que melhor representam o cuidado recebido para cada EA descrito.

Foi assumido, por premissa, que os EAs de graus 1 e 2 seriam tratados em nível ambulatorial, enquanto aqueles de graus 3 e 4 necessitariam de assistência hospitalar.

Os valores financeiros foram obtidos através de coleta e processamento de dados extraídos do DATASUS, de domínio público, baixados do SIA (Sistema de Informações Ambulatoriais)¹⁰¹ e do SIH (Sistema de Informações Hospitalares)⁹⁹, dos quais as informações foram extraídas para os anos de 2019 até 2021 com o uso do código CID-10 como chave primária. Embora os CIDs usados não possam ser diretamente atribuídos ao tratamento específico dos EAs listados, supõe-se que os custos médios de tratamento (e seus respectivos desvios-padrão) serão suficientes para poder estimar o provável custo de tratamento dos pacientes que forem atendidos pelo SUS em função das patologias mencionadas.

Tabela 60: Estimativas de custos de tratamento de eventos adversos

Evento adverso	CID	Descrição	Grau 1 e 2 (ambulatorial)		Graus 3 e 4 (hospitalar)	
			Custo médio	DP	Custo médio	DP
Derrame pericárdico	I31.3	Derrame pericárdico (não-inflamatório)	R\$ 1,02	R\$ 0,45	R\$ 2.776,04	R\$ 3.875,50
Diminuição do apetite	F50.8	Outros transtornos da alimentação	R\$ 2,97	R\$ 31,12	R\$ 524,03	R\$ 950,27
Edema pulmonar	J81	Edema pulmonar, não especificado de outra forma	R\$ 1,43	R\$ 2,36	R\$ 2.053,28	R\$ 3.863,42
Hipertensão pulmonar	I27.2	Outra hipertensão pulmonar secundária	R\$ 69,43	R\$ 72,76	R\$ 2.573,30	R\$ 5.301,57
Insuficiência cardíaca congestiva	I50.0	Insuficiência cardíaca congestiva	R\$ 1,10	R\$ 1,39	R\$ 1.326,71	R\$ 3.053,01
Pele seca	L98.9	Afecções da pele e do tecido subcutâneo não especificadas em outras partes	R\$ 40,37	R\$ 89,61	R\$ 469,08	R\$ 912,05
Prurido						
Eritema						
Alopecia						
Rash						
Anemia	D63.0	Anemia em neoplasias	R\$ 17,68	R\$ 38,18	R\$ 732,41	R\$ 2.155,56
Espasmos musculares	R25.2	Cãibras e espasmos	R\$ 16,56	R\$ 49,18	R\$ 2.835,95	R\$ 6.328,80
Cefaleia	G44.4	Cefaleia induzida por drogas	R\$ 59,30	R\$ 90,62	R\$ 649,97	R\$ 1.302,52
Constipação	K59.0	Constipação	R\$ 16,49	R\$ 35,20	R\$ 418,41	R\$ 1.262,59
Derrame Pleural	J90	Derrame pleural	R\$ 47,13	R\$ 70,81	R\$ 3.404,11	R\$ 6.350,19
Dispepsia	K30	Dispepsia	R\$ 23,07	R\$ 29,66	R\$ 310,10	R\$ 473,09
Artralgia	M25.5	Dor articular	R\$ 13,60	R\$ 33,73	R\$ 510,27	R\$ 817,86
Dor de extremidades						
Dor musculoesquelética						
Dor nas extremidades						
Dor nos ossos						
Mialgia						
Dor abdominal	R10.3	Dor localizada em outras partes abdome inferior	R\$ 27,96	R\$ 50,53	R\$ 500,05	R\$ 1.205,80
Dor abdominal superior	R10.1	Dor localizada no abdome super	R\$ 33,67	R\$ 56,45	R\$ 595,40	R\$ 1.190,88
Edema generalizado	R60.1	Edema generalizado	R\$ 13,53	R\$ 29,17	R\$ 604,16	R\$ 999,59
Edema periférico	R60.0	Edema	R\$ 19,31	R\$ 38,87	R\$ 305,30	R\$ 645,08

Retenção de fluídos		localizado				
Edema superficial localizado						
Febre	R50.2	Febre induzida por drogas	R\$ 7,86	R\$ 25,72	R\$ 333,54	R\$ 366,72
Diarreia	K52.1	Gastroenterite e colite tóxicas	R\$ 8,92	R\$ 16,59	R\$ 421,66	R\$ 835,36
Hemorragia	R58	Hemorragia não classificada em outra parte	R\$ 30,67	R\$ 23,93	R\$ 838,31	R\$ 1.653,11
Outro sangramento						
Sangramento gastrointestinal						
Hipertensão	I15.9	Hipertensão secundária não especificada em outras partes	R\$ 14,04	R\$ 36,86	R\$ 397,09	R\$ 1.110,16
Astenia	R53	Mal-estar e fadiga	R\$ 10,40	R\$ 20,87	R\$ 271,28	R\$ 1.026,66
Fadiga						
Náusea	R11	Náusea e vômitos	R\$ 8,47	R\$ 13,69	R\$ 358,99	R\$ 954,56
Vômito						
Neutropenia	D72	Outros transtornos dos glóbulos brancos	R\$ 21,78	R\$ 40,85	R\$ 345,06	R\$ 240,83
Aumento na lipase	K85.3	Pancreatite aguda induzida por droga	R\$ 42,90	R\$ 61,23	R\$ 1.047,50	R\$ 2.451,51
Trombocitopenia	D69.5	Trombocitopenia secundária	R\$ 30,71	R\$ 81,04	R\$ 617,57	R\$ 1.076,92

Tabela 61: Custos de internação de pacientes com LMC no ano 2020

Código SIGTAP - Descrição	CID10 - DESCRICAO	N AIHs	R\$ média	R\$ DP
0303130067 - TRATAMENTO DE PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES ONCOLOGICAS	C92.1 - Leucemia mielóide crônica	8	R\$ 2.745,32	R\$ 1.865,87
	C92.9 - Leucemia mielóide, não especificada	5	R\$ 2.935,11	R\$ 1.327,27
0304100013 - TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CLINICAS DE PACIENTE ONCOLOGICO	C92.1 - Leucemia mielóide crônica	347	R\$ 541,04	R\$ 802,77
	C92.9 - Leucemia mielóide, não especificada	142	R\$ 491,62	R\$ 555,50
0304100021 - TRATAMENTO CLINICO DE PACIENTE ONCOLOGICO	C92.1 - Leucemia mielóide crônica	602	R\$ 1.077,73	R\$ 1.370,91
	C92.9 - Leucemia mielóide, não especificada	307	R\$ 1.298,55	R\$ 1.745,99
		Total	Média geral	DP geral
		1.411	R\$ 1.514,90	R\$ 1.278,05

10. Anexo III: Bula de Iclusig® (ponatinibe)

Iclusig® - Bula para profissionais de saúde

Para reduzir o volume de texto deste PTC, iremos apenas apresentar o link para acessar a bula de Iclusig® no site da ANVISA:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Iclusig>