



PTC – Parecer Técnico-Científico

Ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes
de Leucemia Mieloide Crônica apresentando
falha aos ITQs de 2ª G:
Ressubmissão de pedido de incorporação

São Paulo, abril de 2024

Este Parecer Técnico-Científico foi produzido por:

Sano-Efiko Consultoria em Saúde

Responsável técnico: Wilson Follador, PhD

CRF-SP 10.497

Em nome de:

Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda.

Rua Trindade, 125, bloco 3, Jardim Margarida

Vargem Grande/SP

CNPJ/ME: 21.896.000/0001-91

Declaração de conflito de interesses:

Os autores deste PTC receberam honorários para a elaboração deste documento, sem que tenha havido qualquer tipo de interferência para a elaboração de seu conteúdo, o qual obedeceu às normas e diretrizes estabelecidas pela CONITEC.

Resumo Executivo

(neste resumo executivo apresentaremos poucas referências bibliográficas, porém o corpo central do PTC está regularmente referenciado)

Em dezembro de 2022, a ABHH – Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia submeteu uma solicitação à CONITEC na indicação de tratamento alternativo em pacientes que são resistentes e/ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado.

Em setembro de 2023, a CONITEC emitiu o Relatório de Recomendação nº 845, no qual a recomendação final mencionou:

*“...os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 122ª Reunião Ordinária da CONITEC, ocorrida em 13/09/2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração no SUS. O Comitê concluiu que não foram superadas as incertezas quanto à magnitude do efeito e ao perfil de eventos adversos do ponatinibe, considerando o desenho dos estudos disponíveis. Adicionalmente, **não foram apresentadas propostas comerciais e o ponatinibe não foi custo-efetivo quando comparado ao dasatinibe e ao nilotinibe.**”*

(negrito nosso)

Visando atender a expectativa da CONITEC e, principalmente, oferecer uma alternativa de tratamento para os pacientes com LMC-FC (Leucemia Mieloide Crônica – Fase Crônica) que, depois de terem sido tratados em primeira e segunda linha, passam a apresentar progressão da doença nessa condição médica, é que apresentamos uma nova submissão deste valioso medicamento.

Neste PTC foram adicionadas novas publicações, trazendo mais evidências científicas que comprovam a eficácia do ponatinibe no tratamento de pacientes nessa condição clínica que atualmente representa uma necessidade não atendida, assim como demonstram que as preocupações com os EAs (eventos adversos) são menores do que se supunha inicialmente, e comparáveis a outros fármacos para a mesma indicação.

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. É um quadro de evolução relativamente lenta e que percorre fases sucessivas (Fase Crônica, Fase Acelerada e Crise Blástica), caracterizadas por quadros clínicos, laboratoriais e perspectivas prognósticas distintas, exigindo tratamentos específicos por cada fase. Até o momento, os tratamentos visam obter a melhor eficácia em termos de garantir a longevidade e a qualidade de vida (QoL) dos pacientes, com segurança.

Até o final do século passado, a terapia medicamentosa para a LMC era limitada a agentes inespecíficos como bussulfano e hidroxiuréia, cujo efeito se devia à inibição da replicação maciça das células cancerígenas na medula óssea, conseguindo assim retardar a superpopulação de células brancas na circulação sanguínea. No entanto, esses medicamentos em nada alteram o mecanismo que leva à essa multiplicação desordenada, além de também prejudicarem a produção de hemácias e plaquetas e, atualmente, os seus usos são reservados para um controle temporário da doença em suas fases iniciais, enquanto se aguarda resultados de exames confirmatórios para a LMC.

Uma alternativa implementada subsequentemente foi a terapia com interferon e sua forma

peguilada, que mostrou capacidade de retardar a proliferação de células cancerosas, induzir a diferenciação celular e estimular o sistema imunológico, mas com benefícios modestos e sem evidências de benefícios para a sobrevida de longo prazo, porém com sérias reações adversas. O interferon está sugerido apenas em situações específicas (mulheres grávidas e pacientes com LMC e mutação T315I à espera de um TCTH) ¹.

O cenário terapêutico da LMC mudou drasticamente com o desenvolvimento dos inibidores de tirosinoquinase (ITQ), que interferem potentemente com a interação entre o BCR::ABL1 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 20% para cerca de 80 a 90% dos pacientes.

A partir da introdução e do desenvolvimento dos ITQs, e de acordo com Abdelmagid MG *et al.* (2023)², a cura da LMC-FC é uma possibilidade concreta, já sendo observada remissão estável da doença em 40% dos pacientes que alcançam Resposta Molecular Completa (RMC) no tratamento com imatinibe durante pelo menos 2 anos e acompanhados durante uma mediana de 6 anos após o final da terapia.

O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é o único tratamento que pode ser considerado curativo para essa doença, mas agrega altas taxas de morbimortalidade, 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.

Atualmente, existem no Brasil seis ITQs para o tratamento da LMC:

- ITQs de primeira geração (1ª G): imatinibe;
- ITQs de segunda geração (2ª G): nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe;
- ITQs de terceira geração (3ª G): **ponatinibe** (o primeiro ITQ de 3ª geração aprovado pela ANVISA) e o asciminibe.

De acordo com o PCDT da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto publicado pelo Ministério da Saúde em 2021¹, o ITQ de 1ª geração imatinibe é indicado como o tratamento de 1ª linha. Na ocorrência de falha ou intolerância a esse tratamento, recomenda-se que os pacientes sejam tratados em 2ª linha com ITQs de 2ª G, especificamente o dasatinibe ou o nilotinibe, a depender do perfil de mutação e de segurança de uso. Entretanto, mais cedo ou mais tarde, é provável que ocorra a falha ao tratamento de 2ª linha, situação na qual o PCDT não recomenda alguma terapia específica para o tratamento de 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.

Assim sendo, a ausência de uma recomendação para o tratamento da LMC após a falha do tratamento de 2ª linha faz com que sejam tentadas alternativas que vão desde hidroxiureia até associações diversas, mas mais frequentemente fazendo uso de novos ciclos de tratamento com nilotinibe e/ou dasatinibe, muitas vezes intercambiando esses fármacos entre si, porém, as respostas podem ser muito pobres. Em pacientes de LMC que apresentam falha ao tratamento em 2ª linha e tem >10% nos níveis de transcritos de BCR::ABL1, as evidências mostram que o uso dos ITQs de 2ª G pode oferecer 6 meses de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) a apenas 4% e 39% dos pacientes que fazem uso de dasatinibe e nilotinibe, respectivamente ³.

Isso posto, pode-se afirmar que a continuidade do uso de um ITQ de 2ª G em pacientes que já manifestaram falha a esses fármacos na 2ª linha de tratamento busca apenas retardar a

progressão da LMC-FC para a FA (fase acelerada) e a CB (crise blástica), talvez aguardando uma oportunidade de empreender um TCTH para os pacientes que apresentem viabilidade clínica e em um cenário no qual a logística seja favorável (existência de doadores, infraestrutura etc.), e mesmo assim sob riscos médicos associados ao procedimento.

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, particularmente na 2ª linha terapêutica. Essa necessidade pode ser atendida pelo ponatinibe, um fármaco com potente efeito inibidor e elevada afinidade contra formas nativas e mutantes do oncogene BCR::ABL1, comprovadamente eficaz sob evidências baseadas em fisiologia 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 essa egrégia comissão considere adequado, que o ponatinibe seja incluído no SUS para o tratamento de resgate de pacientes adultos com LMC na Fases Crônica, mas eventualmente (a critério da CONITEC) também nas fases acelerada ou crise blástica que apresentarem falha no tratamento em 2ª linha com ITQs de 2ª G (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 tirosinoquinase 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+), cujas indicações não são visadas por este documento.

Na primeira submissão deste medicamento, realizada em 2022, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com o levantamento de artigos relacionados à utilização do ponatinibe na LMC-FC com falha ao tratamento em 2ª linha com dasatinibe e nilotinibe. 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 provêm 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 ensaio clínico PACE (Cortes JE *et al.*, com dados de 1 ano [2013⁴] e 5 anos [2018⁵], além de várias publicações colaterais) envolveu 270 pacientes com LMC-FC (Fase Crônica), 85 com LMC-FA (Fase Aguda) e 62 com LMC-CB (Crise Blástica), dos quais a maior parte já havia

apresentado falha ao uso prévio de 2, 3 ou mais ITQs. Este estudo apresentou, em cinco anos de desenvolvimento, resultados expressivos especialmente para pacientes com LMC-FC, 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, 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-FC, a SG em 1 e em 5 anos variou entre 94 e 100% e entre 66 e 79%, respectivamente. 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.

Outro estudo importante para compreender os benefícios do ponatinibe foi o OPTIC, do grupo liderado por Cortes JE *et al.*, 2021⁶), que incluiu 233 pacientes com LMC em todas as fases, incluindo portadores da mutação T315I e dos quais 55% já haviam sido tratados, com falha, a 3 ou mais ITQs e 33% tinham pelo menos 1 fator de risco para doenças cardiovasculares. Neste grupo, a SG foi superior a 90% após 2 anos de tratamento com ponatinibe e apenas 6% apresentaram algum evento adverso digno de nota.

Esta busca foi complementada por um estudo publicado mais recentemente por Jabbour *et al.* (2023)⁷, que agrupou dados coletados de 354 pacientes com LMC-FC tratados na sua instituição e nos ensaios clínicos PACE e OPTIC. Entre outros resultados, foi constatado que a SLP (sobrevida livre de progressão) em 3 anos foi de 83% entre os pacientes tratados com ponatinibe e de 59% com os ITQs de 2ª G ($p < 0,001$).

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.

Para a avaliação econômica, informamos inicialmente que a Pint Pharma achou por bem assumir a solicitação de avaliação e apresentar uma proposta de preços diferenciada para o seu produto Iclusig® (ponatinibe). O preço de Iclusig® (ponatinibe) foi mantido com os valores anteriores ao reajuste aplicado pela CMED em abril de 2024 e, adicionalmente, foi oferecido um desconto de 30% sobre os preços referentes à tabela de PMVG de março de 2024. Os resultados das análises farmacoeconômicas já consideram essa proposta.

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 G (dasatinibe e/ou nilotinibe) no tratamento de resgate da LMC após falha ao tratamento em 2ª linha baseado nos mesmos ITQs de 2ª G. O modelo levou em consideração:

- As naturezas e as frequências dos desfechos clínicos principais e os eventos adversos identificados pelos estudos clínicos desenvolvidos com o ponatinibe e com o tratamento comparador (dasatinibe e nilotinibe) na indicação pretendida;
- Os preços por unidade farmacêutica dos medicamentos sob comparação neste estudo, que são o ponatinibe, pelo braço do teste, *versus* o dasatinibe e/ou nilotinibe, pelo braço do grupo-controle;
- Dados levantados a respeito dos procedimentos médicos associados ao tratamento da LMC e dos eventos adversos que são causados pelos medicamentos avaliados. Esses dados incluíram a frequência de ocorrência e os custos de realização dos procedimentos.

Os dados coletados, juntamente com informações obtidas a partir de consultas a especialistas na área de onco-hematologia, foram utilizados para construir os modelos farmacoeconômicos para a Análise de Custo-Efetividade (ACE) e a Análise de Impacto Orçamentário (AIO).

Na simulação do Caso-Base de ambos os estudos (ACE e AIO), os preços por unidade farmacêutica dos medicamentos utilizados foram:

- Ponatinibe: PMVG 18% (Lista Negativa) com um desconto de 30% oferecido pela Pint Pharma Brasil; e
- Dasatinibe / nilotinibe: preços negociados entre o Ministério da Saúde e os fabricantes de dasatinibe e nilotinibe, com redução de 83% em relação ao PMVG 18%).

Usando essas condições, o resultado da ACE mostrou que quando o ponatinibe é usado no lugar de dasatinibe e nilotinibe na LMC-FC após a falha ao tratamento de 2ª linha há um ganho de **1,353 anos de vida** (6,883 vs 5,530, respectivamente) e de **1,659 QALYs** (4,875 vs 3,218). Sob o aspecto financeiro, a simulação mostrou um incremento absoluto de custos de R\$ 492.707,95 para os períodos dos anos de vida ganhos.

Tendo esses dados em consideração, a simulação do Caso-Base resultou um valor de ICER (ou, em português, RICE – Razão Incremental de Custo-Efetividade) de **R\$ 288.287,38 / QALY ganho**.

Esse valor mostra-se muito superior ao valor definido como limiar de ICER estabelecido pela CONITEC em 2022 ⁸, que pode ser estimado em R\$ 53.673,24 pelos dados do PIB e da população brasileiros de 2023, porém alcançado graças ao alto desconto obtido pelo Ministério da Saúde em suas negociações com os fabricantes de dasatinibe e nilotinibe.

Na **Análise de Sensibilidade Determinística** (ASD), os resultados mostraram que as variáveis que mais influenciaram os valores do ICER foram as taxas de sucesso ou falha ao tratamento com dasatinibe / nilotinibe ou com ponatinibe no tratamento após a falha em 2ª linha.

Também foi elaborada uma **Análise de Sensibilidade Probabilística** (ASP) com 32 variáveis e 10.000 simulações multivariadas, a qual demonstrou que a média do valor do ICER esteve satisfatoriamente dentro dos limites desejados (média de R\$ 300.759,72 {DP} ±R\$ 44.370,16).

Na **Análise de Impacto Orçamentário** foi estimado que a taxa de penetração do ponatinibe será relativamente baixa, em função do baixo valor negociado pelo Ministério da Saúde para a aquisição de dasatinibe e nilotinibe, da ausência de uma APAC (Autorização para Procedimento de Alta Complexidade) para a 3ª linha de tratamento e da orientação aberta do PCDT da LMC para escolha de um tratamento após falha em 2ª linha. O market share estimado por este modelo é iniciado com um percentual de 10% no 1º ano e evolui até 40% no 5º ano, o que resulta em um impacto orçamentário de **R\$ 29.895.350,66 em 5 anos**. Construíram-se dois cenários alternativos, sendo um com uma evolução mais agressiva (20% até 50%) e outro com uma evolução mais branda (5% até 30%), que resultaram em impactos orçamentários de R\$ 43.687.789,94 e R\$ 17.664.786,16, respectivamente, no prazo de 5 anos a começar em 2025.

Assim sendo, solicitamos respeitosamente que a CONITEC reavalie a solicitação que fazemos através deste documento para incorporar o ponatinibe no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica para pacientes adultos que tenham sido tratados em 2ª linha com dasatinibe ou nilotinibe e venham a apresentar falha terapêutica.

A ausência de uma alternativa impõe uma falta de perspectiva de sobrevida aos pacientes de LMC com falha após 2ª linha de tratamento com ITQs de 2ª G, e ainda mais quando esses pacientes não respondem à continuidade do tratamento com esses mesmos fármacos ou

quando são portadores da mutação T315I, que só respondem ao tratamento com um ITQ de 3ª geração. A recusa da incorporação do ponatinibe nega a estes casos até mesmo o tratamento de 1ª linha.

Sumário

Resumo Executivo.....	3
Lista de figuras.....	12
Lista de tabelas.....	14
Abreviaturas	17
1. Introdução	19
2. Generalidades sobre a Leucemia Mieloide Crônica.....	20
2.1. Apresentação da doença	21
2.2. Qualidade de Vida	24
2.3. Epidemiologia	24
2.4. Carga da doença	25
2.5. Diagnóstico e Monitoramento	25
2.5.1. Critérios para o monitoramento do tratamento segundo o PCDT.....	28
2.6. Prognóstico.....	29
2.7. A evolução dos tratamentos da LMC.....	30
2.7.1. Opções anteriores aos ITQs	31
2.7.2. Transplante de medula óssea	33
2.7.3. O tratamento da LMC após a descoberta dos ITQs	35
2.7.4. Opções atuais de tratamento medicamentoso da LMC por fase.....	35
2.7.4.1. Fase Crônica: tratamento farmacológico.....	35
2.7.4.2. Fase Acelerada / Crise Blástica: tratamento farmacológico.....	37
2.7.5. Padrão atual de tratamento para a LMC no SUS	40
3. Descrição da tecnologia sob avaliação: ponatinibe.....	42
3.1. Dados de registro de Iclusig® (ponatinibe) na ANVISA.....	43
3.2. Informações para a utilização de ponatinibe	44
3.2.1. Posologia segundo dados da bula de Iclusig®	44
3.2.2. Eficácia de ponatinibe segundo dados da bula de Iclusig®.....	44
4. Revisão sistemática da literatura	46
4.1. Desenvolvimento metodológico	46
4.1.1. Critérios e estratégias da busca por evidências.....	46
4.1.2. Seleção de publicações.....	48
4.1.3. Extração, análise e apresentação das informações coletadas.....	61
4.2. Resumos e análises das publicações selecionadas	61
4.2.1. Cortes JE <i>et al</i> : Ensaio clínico pivotal PACE (<i>várias publicações 2013 – 2018</i>).....	61
4.2.1.1. Desenho do ensaio PACE.....	62
4.2.1.2. População do ensaio PACE	63
4.2.1.3. Cortes JE et al. (2013) New Engl J Med (artigo peer-reviewed)	65
4.2.1.4. Cortes JE et al. (2015) 2015 ASCO Annual Meeting (adendo extra-revisão)	68
4.2.1.5. Cortes JE et al. (2016) 2016 ASCO Annual Meeting (adendo extra-revisão)	68
4.2.1.6. Cortes JE et al. (2016) 21 st Congress of the EHA (adendo extra-revisão).....	69

4.2.1.7.	Cortes JE et al. (2017) 22 nd Congress of the EHA (adendo extra-revisão)	70
4.2.1.8.	Cortes JE et al. (2018) Blood (artigo peer-reviewed)	71
4.2.1.9.	Ensaio PACE: Desfechos de segurança	75
4.2.1.10.	Ensaio PACE: Conclusão	77
4.2.2.	Januzzi JL et al. (2022) <i>J Hematol Oncol</i> (artigo peer-reviewed)	78
4.2.3.	Nicolini FE et al. (2017) <i>Cancer</i> (artigo peer-reviewed) (adendo extra-revisão)	80
4.2.4.	Breccia M et al. (2016) <i>Haematologica</i> (artigo peer-reviewed) (adendo extra-revisão)	81
4.2.5.	Lipton JH et al. (2015) <i>Leuk Res</i> (artigo peer-reviewed)	83
4.2.6.	Sanford D et al. (2015) <i>Haematologica</i> (artigo peer-reviewed)	87
4.2.7.	Tojo A et al. (2017) <i>Int J Hematol</i> (artigo peer-reviewed)	89
4.2.7.1.	Tojo (2017): Desfechos de eficácia	89
4.2.7.2.	Tojo (2017): Desfechos de segurança	90
4.2.8.	Shacham-Abulafia A et al. (2018) <i>Clin Lymphoma, Myelom Leuk</i> (artigo peer-reviewed)	91
4.2.9.	Heiblig M et al. (2018) <i>Exp Hematol</i> (artigo peer-reviewed)	92
4.2.10.	Breccia M et al. (2018) <i>Ann Hematol</i> (artigo peer-reviewed)	96
4.2.11.	Caocci G et al. (2019) <i>Hematol Oncol</i> (artigo peer-reviewed)	97
4.2.12.	Devos T et al. (2021) <i>Ann Hematol</i> (artigo peer-reviewed)	99
4.2.12.1.	Devos (2021): Desfechos de eficácia	102
4.2.12.2.	Devos (2021): Desfechos de segurança	105
4.2.13.	Etienne G et al. (2021) <i>Leuk Res</i> (artigo peer-reviewed)	106
4.2.13.1.	Etienne (2021): Desfechos de eficácia	107
4.2.13.2.	Etienne (2021): Desfechos de segurança	108
4.2.14.	Cortes J et al. (2021) <i>Blood</i> (artigo peer-reviewed)	108
4.2.14.1.	Cortes (2021): Desfechos de eficácia	111
4.2.14.2.	Cortes (2021): Desfechos de segurança	112
4.3.	Estudos complementares adicionados após a revisão sistemática	112
4.3.1.	Jabbour EJ et al. (2023) – <i>Am J Hematol.</i> (artigo peer-reviewed)	113
4.3.2.	Abdelmagid MG et al. (2023), <i>Blood</i> (artigo peer-reviewed)	119
4.3.3.	Atallah E et al. (2023) – <i>Therap Adv Hematol</i> (artigo peer-reviewed)	123
4.4.	Análise crítica das evidências coletadas na revisão sistemática	133
4.5.	Avaliações de agências internacionais de ATS	137
5.	Avaliação econômica	137
5.1.	Análise de Custo-Efetividade	138
5.1.1.	Desenho do modelo	139
5.1.2.	Parâmetros	140
5.1.2.1.	Probabilidades de transição	140
5.1.2.2.	Continuidade do tratamento após falha em 2ª linha	141
5.1.2.3.	Transplante de Medula Óssea	142
5.1.2.4.	Probabilidades de eventos adversos	142
5.1.2.5.	Preços e custos	143
5.1.2.6.	Valores dos escores de utilidade (Qualidade de Vida)	149

5.1.2.7.	Resultados da Análise de Custo-Efetividade	149
5.1.2.2.	ACE – Caso-Base: Análise de Sensibilidade Determinística	151
5.1.2.3.	ACE – Caso-Base: Análise de Sensibilidade Probabilística	153
5.1.2.4.	ACE: Análises de sensibilidade especiais	154
5.2.	Análise de Impacto Orçamentário.....	155
5.2.1.	Resultados da Análise de Impacto Orçamentário.....	160
6.	Conclusão	161
7.	Referências bibliográficas.....	165
8.	Anexo I – Qualidade da Evidência	173
	Fluxograma para a avaliação da qualidade de evidências	173
9.	Anexo II – Escores usados para o prognóstico da LMC.....	174
	Escores para prognóstico na LMC	174
	Escore SOKAL.....	174
	Escore Hasford (EURO)	174
	Escore EUTOS	174
	Escore ELTS.....	174
	Escalas de desempenho	175
	Escala de Karnofsky	175
	Escala ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>).....	175
10.	Anexo III – Detalhamento de dados dos EAs – probabilidades e custos	176
11.	Anexo III: Bula de Iclusig® (ponatinibe).....	180
	Iclusig® - Bula para profissionais de saúde	180

Lista de figuras

Figura 1: Imagens de esfregaços de sangue normal e na LMC	20
Figura 2: Fases de produção de leucócitos observadas nas leucemias.....	22
Figura 3: As fases e suas respectivas expectativas de vida na LMC	23
Figura 4 Níveis de resposta molecular na LMC	27
Figura 5 PCDT da LMC no adulto: Fluxograma de tratamento.....	40
Figura 6: Fluxo PRISMA para a revisão sistemática do ponatinibe.....	49
Figura 7 PACE 5 anos: Gráficos com resultados de eficácia na LMC-FC.....	74
Figura 8 Cortes (2018) PACE 5 anos: Gráficos com resultados de eficácia na LMC-FA e CB.....	75
Figura 9 Nicolini (2017): Resultados de SG comparando ponatinibe vs TMO.....	81
Figura 10 Lipton (2015): Forest plot para a RCC ao tratamento da LMC-FC com vários ITQs...	85
Figura 11 Tojo (2017): Resultados de SLP (a) e SG (b) na LMC-FC	90
Figura 12 Tojo (2017): Resultados de SLP (a) e SG (b) na LMC-FA e CB	90
Figura 13 Shacham-Abulafia (2018): Resultados de SG (A) e SLP (B) para a população total ...	92
Figura 14: Heiblig et al. (2018): Incidência cumulativa de RMP	95
Figura 15 Caocci (2018): Incidência cumulativa de EAOs em função da avaliação SCORE	98
Figura 16 Caocci (2018): Representação de 14 EAOs em função da dose de ponatinibe.....	99
Figura 17: Devos (2021): desenho do estudo	99
Figura 18 Devos (2021): Causas que levaram à indicação do tratamento com ponatinibe	101
Figura 19 Devos (2021): Tratamento com ponatinibe detalhado por paciente.....	102
Figura 20 Devos (2021): Melhores respostas do tratamento com ponatinibe	103
Figura 21 Devos (2021): Curvas Kaplan-Meier para SG e SLP em LMC (a) e LLA Ph+ (b)	104
Figura 22 Devos (2021): Eventos adversos mais comuns relacionados ao ponatinibe.....	106
Figura 23 Cortes (2021): Respostas ao tratamento com diferentes doses do ponatinibe.....	111
Figura 24 Cortes et al. (2021): Curvas de Kaplan-Meier para SLP e SG nas várias doses.....	112
Figura 25 Jabbour (2022): Gráficos de Kaplan-Meier para SLP e SG comparando ponatinibe vs ITQ-2 ^ª G na LMC-FC	117
Figura 26 Abdelmagid (2023): Gráficos de Kaplan-Meier para vários cenários de tratamento da LMC com ponatinibe	120
Figura 27: Estrutura do modelo de Markov	139
Figura 29 ACE – Caso-Base: resumo dos resultados da simulação e a RICE.....	151
Figura 29: ACE: Gráfico de Tornado (Análise de Sensibilidade Determinística)	152
Figura 31: Modelo de ACE - análise de sensibilidade probabilística	153
Figura 32 ACE – Análise de sensibilidade especial: ICER sob isonomia de condições comerciais	154

Figura 33 ACE - Variação da idade de início do tratamento.....	155
Figura 34 AIO – cenário-base: custos incrementais para a incorporação de ponatinibe.....	160
Figura 35 AIO - cenário-base: custos incrementais por categorias.....	161
Figura 36 AIO: cenário-base e alternativos ao market share	161

Lista de tabelas

Tabela 1: Definições aplicadas aos tipos de respostas clínicas na LMC	26
Tabela 2: Recomendações do PCDT para avaliação da resposta terapêutica na LMC.....	28
Tabela 3: Metas para o tratamento da LMC com base na BCR::ABL1	29
Tabela 4 Gratwohl (2015): Fatores de risco no TMO	33
Tabela 5 PCDT da LMC no adulto: resumo das linhas de tratamento.....	39
Tabela 6 NCCN CML V2.2024: Relações entre a resposta molecular e a SLP e SG com o uso de ITQs de 2ª G após falha na 2ª linha.....	41
Tabela 7 CMED: Preços de Iclusig® (ponatinibe) – Lista PMVG (publ. 16/04/2024)	43
Tabela 8 Pint Pharma: Preços de Iclusig® (ponatinibe) propostos para a inclusão no SUS.....	44
Tabela 9: Questão estruturada no formato PICOT.....	46
Tabela 10: Estratégias de busca / keywords e números identificados de publicações.....	47
Tabela 11: Lista de estudos selecionados para a revisão sistemática.....	50
Tabela 12 Cortes 2013-2018 (PACE): Características da população com LMC na linha de base	64
Tabela 13 Cortes (2013) PACE 2 anos: resultados de eficácia na LMC-FC	65
Tabela 14 Cortes (2013) PACE 2 anos: Eventos adversos relatados (apenas LMC)	66
Tabela 15 Cortes (2013) PACE 2 anos: Status dos pacientes na avaliação após 2 anos.....	67
Tabela 16 Cortes (2016) PACE 4 anos: Respostas ao tratamento na LMC-FC.....	69
Tabela 17 Cortes (2016) PACE 4 anos: Porcentagem cumulativa de respostas na LMC-FC.....	69
Tabela 18 Cortes (2017) PACE 4 anos: SLP e SG estimadas pelo BCR::ABL1	70
Tabela 19 Cortes (2018) PACE 5 anos: Dados na linha de base e no final do ensaio	72
Tabela 20 Cortes (2018) PACE 5 anos: Eventos adversos acumulados	75
Tabela 21 Cortes (2013-2018): Causas de descontinuação do tratamento em 2 e 5 anos.....	76
Tabela 22 Cortes (2018) PACE 5 anos: EAOs reportados	77
Tabela 23 Januzzi (2022) PACE: Taxas de EAOs em pacientes com LMC-FC	79
Tabela 24 Breccia (2016) : Características basais e resultados do ponatinibe em 2ª linha	82
Tabela 25 Lipton (2015): Estudos incluídos na revisão sistemática	83
Tabela 26 Lipton (2015): Taxas de resposta, tempo de acompanhamento e estado mutacional	84
Tabela 27 Lipton (2015): Respostas a opções de tratamento na LMC pós-ITQs de 2ª G.....	86
Tabela 28 Sanford (2015): Características basais dos pacientes e respostas ao tratamento ...	88
Tabela 29 Tojo (2017): Resultados em 12 meses para as respostas citogenética, hematológica e molecular	89
Tabela 30 Shacham-Abulafia (2018): Dados demográficos e características clínicas basais dos pacientes.....	91

Tabela 31 Heiblig (2018): Características demográficas e clínicas dos pacientes no início do uso de ponatinibe	93
Tabela 32 Heiblig (2018): Fatores que influenciam os efeitos do ponatinibe.....	94
Tabela 33 Brecia (2018): Melhores respostas e resultados de segurança	97
Tabela 34 Devos (2021): Características basais dos pacientes	100
Tabela 35 Devos (2021): Causas e efeitos para mudanças de doses de ponatinibe	105
Tabela 36 Etienne (2021): Resposta ao tratamento com ponatinibe	108
Tabela 37 Cortes (2021): Características basais dos pacientes avaliados.....	110
Tabela 38 Jabbour (2022): Características dos pacientes incluídos no estudo.....	114
Tabela 39 Jabbour (2022): Comparação das respostas a ponatinibe vs ITQ-2 ^a G na redução da carga de BCR::ABL1 ^{EL} , em escalas logarítmicas.....	118
Tabela 40 Abdelmagid (2023): Melhores respostas após a terapia da LMC-FC com ponatinibe em relação à condição inicial do tratamento.....	119
Tabela 41 Abdelmagid (2023): Frequências de eventos adversos registrados com o uso de ponatinibe e sua relação com variáveis de interesse clínico	122
Tabela 42 Atallah 2023: Visão geral das taxas de RCC e RMP extraídos dos estudos avaliados nessa revisão.....	125
Tabela 43 Atallah 2023: Visão geral das taxas de SG e SLP extraídos dos estudos avaliados nessa revisão.....	128
Tabela 44 Atallah 2023: Visão geral das taxas de Eventos Adversos extraídos dos estudos avaliados nessa revisão	130
Tabela 45 NCCN LMC 2.2024: Respostas aos ITQs com base nas mutações do BCR::ABL1....	135
Tabela 46: Avaliação da qualidade das evidências.....	136
Tabela 47: Parâmetros gerais da ACE	139
Tabela 48: Parâmetros de resposta ao tratamento	141
Tabela 49: Taxas de eventos adversos agudos levando à descontinuação do tratamento	142
Tabela 50: Eventos adversos vasculares isquêmicos associados ao ponatinibe	143
Tabela 51: Definição dos custos de TMOs no SUS (agosto de 2021 até julho de 2023)	145
Tabela 52 Vargas (2021): valores médios de custo de um TCHT	146
Tabela 53: Frequência de uso e custo unitário de recursos no acompanhamento da LMC ...	147
Tabela 54: Custos de acompanhamento de pacientes com LMC por ciclo.....	147
Tabela 55: Custos de eventos adversos de natureza cardiovascular tromboembólica	148
Tabela 56: Resultados do modelo para custos médios de tratamento de eventos adversos no SUS.....	148
Tabela 57: Escores de utilidade.....	149
Tabela 58: ACE – Resultados do modelo: comparação dos anos de sobrevida e QALYs	149
Tabela 59: ACE - Caso-Base: custos médios de tratamento por paciente para cada grupo,	

estratificados por categorias (tempo de vida)	151
Tabela 60: Lista de variáveis simuladas na Análise de Sensibilidade Determinística	152
Tabela 61: Estimativas do potencial de pacientes elegíveis para uso de ponatinibe.....	156
Tabela 62: Premissas do modelo: probabilidades de respostas clínicas para a AIO	158
Tabela 63: Procedimentos e valores previstos no SUS para o tratamento da LMC.....	159
Tabela 64 AIO: Cenários simulados no market share do ponatinibe	160
Tabela 65: Frequências dos eventos adversos utilizadas no modelo econômico.....	176
Tabela 66: Estimativas de custos de tratamento de eventos adversos	178
Tabela 67: Custos de internação de pacientes com LMC no ano 2020	179

Abreviaturas

2ª G	2ª G (referindo-se aos inibidores de tirosinoquinase)
2ª linha	Segunda linha de tratamento
3ª linha	Terceira linha de tratamento
4ª linha	Quarta linha de tratamento
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 ^{EI}	Gene de fusão BCR::ABL1; o símbolo EI 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
EHA	<i>European Hematology Association</i>
EI	Escala Internacional (usada para medir as proporções do gene BCR::ABL1 em relação a ABL1)
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 Tirosinoquinase
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
LMC-CB	Leucemia Mieloide Crônica em Crise Blástica
LMC-FA	Leucemia Mieloide Crônica em Fase Aguda
LMC-FC	Leucemia Mieloide Crônica em Fase 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 com redução em 2-log ($\leq 1\%$ na EI) dos transcritos de BCR::ABL1
RCP	Resposta Citogenética Principal
RCP	Resposta Citogenética Parcial
RLT	Remissão Livre de Tratamento
RH	Resposta Hematológica
RHC	Resposta Hematológica Completa
RLT	Remissão Livre de Tratamento
RM	Resposta Molecular
RM ⁴	Resposta Molecular com redução em 4-log ($\leq 0,01\%$ na EI) dos transcritos de BCR::ABL1
RM ^{4,5}	Resposta Molecular com redução em 4,5-log ($\leq 0,0032\%$ na EI) dos transcritos de BCR::ABL1
RMP	Resposta Molecular Máxima, com redução em 3-log ($\leq 0,1\%$ na EI) dos transcritos de BCR::ABL1
RMP	Resposta Molecular Profunda (pode englobar RM ⁴ e/ou RM ^{4,5})
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 Hematopoiéticas *
TCTH *	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas*
TMO *	Transplante de Medula Óssea *
TQ	Tirosinoquinase

*: embora sejam diferentes na metodologia e nos desfechos, esses 3 termos (TCPH, TCT e TMO) serão usados neste texto como se fossem semelhantes

1. Introdução

Este Parecer Técnico Científico (PTC) visa dar suporte à ressubmissão da solicitação de avaliação da CONITEC no sentido que o ponatinibe seja incluído no SUS na indicação de tratamento de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) após a falha ou intolerância aos inibidores de tirosina-quinase (ITQ) de 2ª G, os quais já estão incluídos no SUS ¹. Uma opção complementar ou alternativa para a incorporação do ponatinibe no SUS são os casos de LMC nas quais os pacientes apresentam a mutação T315I.

Em dezembro de 2020, a ABHH – Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, submeteu a mesma solicitação de incorporação do ponatinibe no SUS, através da CONITEC. Em setembro de 2023, o Relatório de Recomendação nº 845 ⁹ publicou o parecer final não recomendando a incorporação, apresentando para isso o seguinte parecer do seu corpo técnico:

A evidência disponível sugere que o ponatinibe tem o potencial de promover resposta ao tratamento, com ganhos em SLP e SG, sendo a magnitude do efeito dependente da fase da doença. Presença de mutação T315I não teve associação com SG. Para a comparação entre transplante de células tronco e ponatinibe, a SG em 24 e 48 meses foi maior em pacientes em FC que receberam ponatinibe, sem diferença entre pacientes em FA e inferior em pacientes em CB que receberam o tratamento medicamentoso. Comparado aos ITQ de 2ª G, maior proporção de pacientes apresentou resposta ao tratamento superior a 2 logs, com melhorias em SLP e SG. Os eventos adversos mais frequentes foram pele seca, rash, constipação, dor abdominal, hipertensão, neutropenia e trombocitopenia e anemia. No caso base da análise de custo-efetividade, o ponatinibe foi custo-efetivo e resultou em economia de recursos em cinco anos quando comparado a dasatinibe e nilotinibe. No entanto, em análises complementares com menores preços de compras públicas, o ponatinibe não foi custo-efetivo. Na AIO complementar, que considerou estes mesmos preços e população elegível ajustada, a economia foi verificada somente para market share de 15% a 75% ou de 30% a 50%, enquanto no cenário de 20% a 80%, haveria incremento no impacto orçamentário.

Houve 5.266 contribuições recebidas pela consulta pública e explicitadas no Relatório de Recomendação supra mencionado, das quais destacamos os seguintes excertos:

- Os benefícios reportados nos estudos são observados também na prática clínica e que os eventos adversos, apesar de ocorrerem, são gerenciáveis;
- Necessidades médicas não atendidas, menor toxicidade e menor risco do ponatinibe quando comparado ao Transplante de Medula Óssea (TMO);
- Comentou-se sobre o custo do medicamento, sendo que na prática não se observam grandes diferenças em relação aos ITQs de segunda geração, mas que comparado ao TMO, haveria economia de recursos com ponatinibe;
- A SES-SP apresentou experiência dos profissionais do ICESP no gerenciamento da LMC, incluindo o uso do ponatinibe.
- Outras associações médicas e de coletivos de pacientes se posicionaram a favor da incorporação do ponatinibe com base em suas evidências de eficácia e efetividade clínica e nas necessidades médicas não atendidas dos pacientes.

Ainda assim, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 122ª Reunião Ordinária da CONITEC deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do ponatinibe

para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração no SUS. Afirmou a justificativa:

*“O Comitê concluiu que não foram superadas as incertezas quanto à magnitude do efeito e ao perfil de eventos adversos do ponatinibe, considerando o desenho dos estudos disponíveis. Adicionalmente, **não foram apresentadas propostas comerciais** e o ponatinibe não foi custo-efetivo quando comparado ao dasatinibe e ao nilotinibe.”*

(negrito nosso)

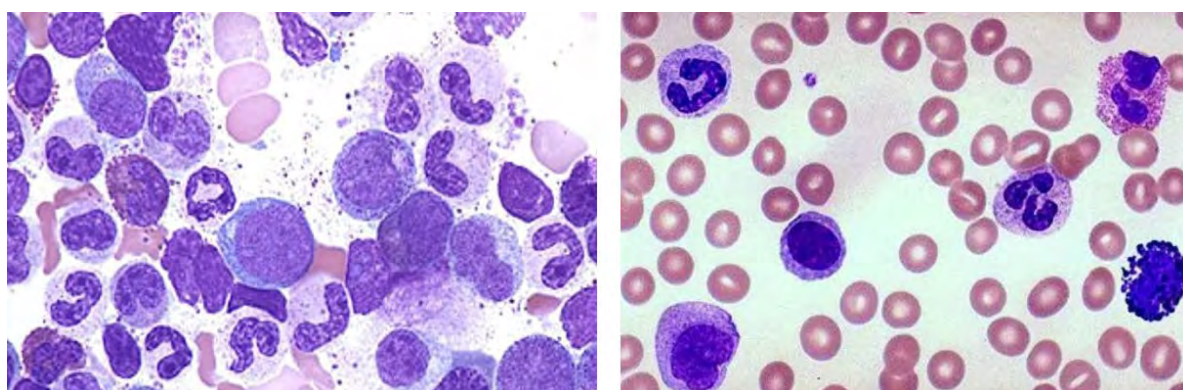
Assim sendo, e considerando a afirmação em negrito relativa à falta de propostas comerciais, a Pint Pharma, detentora do registro de Iclusig® (ponatinibe) no Brasil, entendeu por bem oferecer a presente ressubmissão, que inclui uma nova publicação científica e uma proposta de redução do preço oferecido ao SUS para a incorporação deste valioso medicamento.

2. 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 (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 mieloides¹⁰.

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



LMC (leucemia mieloide crônica)

Sangue normal

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.¹¹ 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, consequentes à incapacitação da medula óssea na produção das células sanguíneas em quantidades e com a funcionalidade exigida para atender as necessidades fisiológicas.¹¹

Atualmente, os tratamentos visam evitar a progressão a partir da FC para as fases subsequentes¹⁰, o que preserva a sobrevida e a qualidade de vida do paciente.

2.1. 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 hiperproliferação de granulócitos em diversas fases de maturação. Este gene de fusão, denominado BCR::ABL1, resulta na expressão de uma proteína da classe da tirosina quinase (TQ), a qual tem papel central na patogênese da LMC^{1,12}.

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.

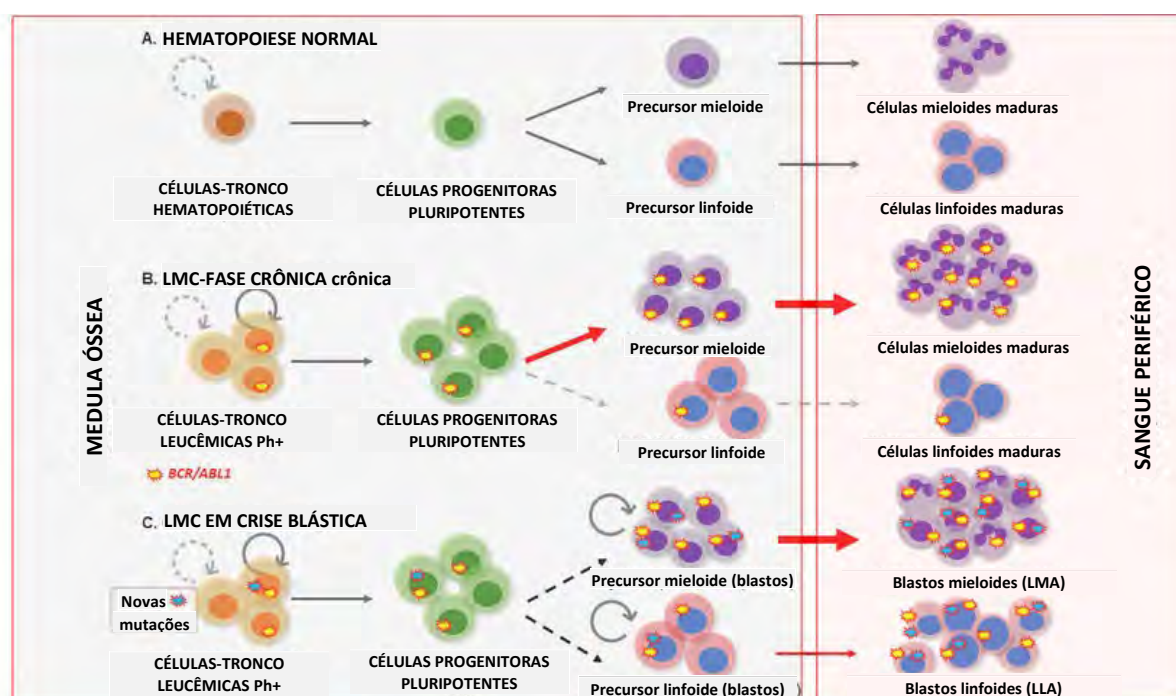
Existem critérios objetivos para a classificação das fases da LMC e, como dito anteriormente, é fundamental a caracterização das fases para se instituir o tratamento mais eficaz e adequado para se preservar a qualidade de vida e a longevidade dos pacientes.

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

* 12 a 1.000×10^9 /L = 12.000 a 1.000.000 células/mm³

ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica. O número de plaquetas varia entre normal e $>1.000 \times 10^9/L$ e 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}.

Figura 2: Fases de produção de leucócitos observadas nas leucemias



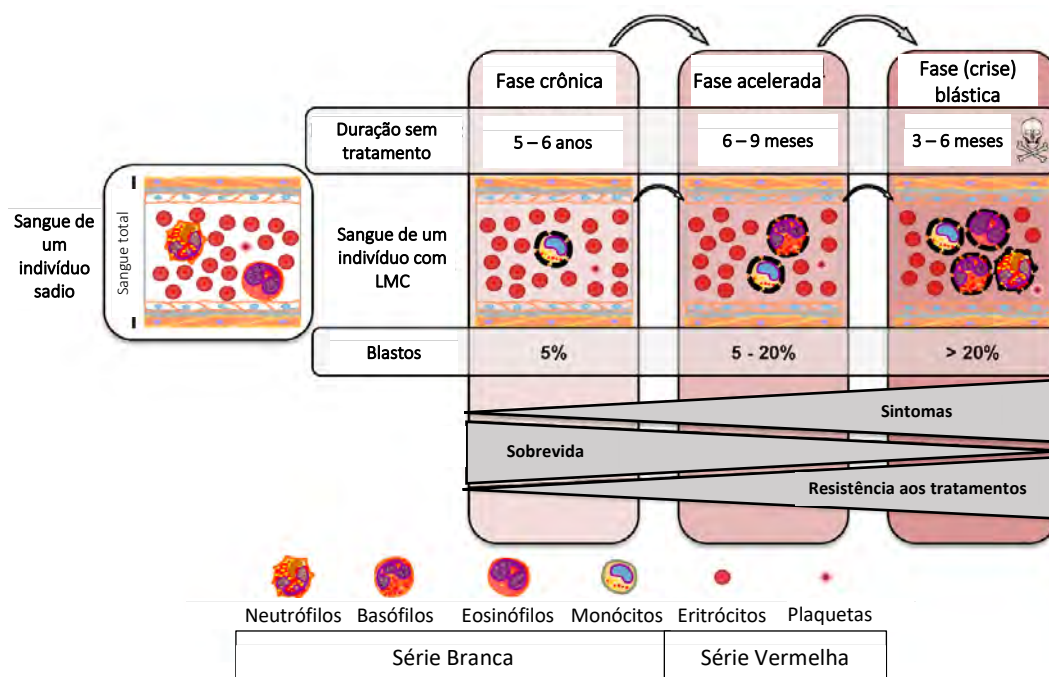
Nota: LLA = Leucemia Linfóide Aguda; LMA = Leucemia Mieloide Aguda

Fonte: ¹⁵

Antes da descoberta de tratamentos adequados, a sobrevida média dos pacientes com LMC após o diagnóstico era de aproximadamente 3 anos ¹¹

A LMC-FA(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 $100 \times 10^9/L$; 3. a evolução citogenética 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.

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



Fonte: ¹⁶

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. ¹¹

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 sobrevivência 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 sobrevivência desses pacientes ¹⁷. No entanto, como será apresentado no item 2.7.2 deste PTC, o TMO não constitui uma terapia de primeira escolha

* 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

Porém, em torno do ano 2000, o tratamento da LMC mudou drasticamente com a introdução dos medicamentos inibidores de tirosinoquinases (ITQs), atingindo cifras de longevidade semelhante à população geral ¹⁸.

2.2. 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 ¹⁹.

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 RMP 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 RMP estável completaram, neste esquema, o 1º ano com qualquer dos ITQs. A probabilidade de se manter em RMP neste 1º ano foi de 81%, sendo que 23,5% dos pacientes que perderam a RMP 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 ²⁰.

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.

2.3. 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. ²¹ De acordo com a *American Cancer Society* (apud ²²) e o SEER – *Surveillance Epidemiology End Results Program* (apud ²²), a incidência anual de LMC nos EUA é de 1,9 casos novos para cada 100.000 habitantes; na Europa, uma publicação de 2015 estimou a incidência em 0,7 a 1 caso para cada 100.000 habitantes (Höglund M *et al*, 2015 *apud* ²²).

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)²³, a incidência da leucemia no Brasil em 2023 foi de 11.540 novos casos (taxa bruta de 5,33 e taxa ajustada* de 4,43 novos casos por 100.000 habitantes), dividido em 6.250 novos casos em homens (taxa bruta de 5,90 e taxa ajustada de 4,75) e de 5.290 em mulheres (taxa bruta de 4,78 e taxa ajustada de 3,95). 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.

2.4. 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. ²⁴

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 $42,7 \times 10^3$ 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. ²⁵

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%). ²⁵

2.5. 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, cefaleia, 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 Principal (ou maior) (RCP), Resposta Citogenética Parcial (RCP) ou Resposta Citogenética Menor (RCPn); e
- Resposta Molecular Completa (RMC) ou Resposta Molecular Principal (ou maior) (RMP).

Esses critérios são de crucial importância tanto para o diagnóstico como para o

* Taxas ajustadas pela população-padrão mundial (1960) ²³

[†] EAPC = *Estimated Annual Percentage Change* (Alteração Percentual Anual Estimada)

acompanhamento da evolução dos pacientes durante o tratamento ^{26–28}.

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 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/μL; 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/μL, 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)
Principal (RCP)	0% a 35 de metáfases com o Ph
Parcial (RCP)	1 a 34% de metáfases com o Ph
Menor (RCPn)	35% a 90% de metáfases com o Ph
Resposta Molecular	
Completa (RMC)	Ausência de transcritos BCR/ABL
Maior (RMP)	Redução RNAm BCR/ABL > 3 log

* Cortez *et al*, autores do estudo pivotal PACE, se referem a esta condição como Resposta Hematológica Maior

Fonte: ^{26,29}

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

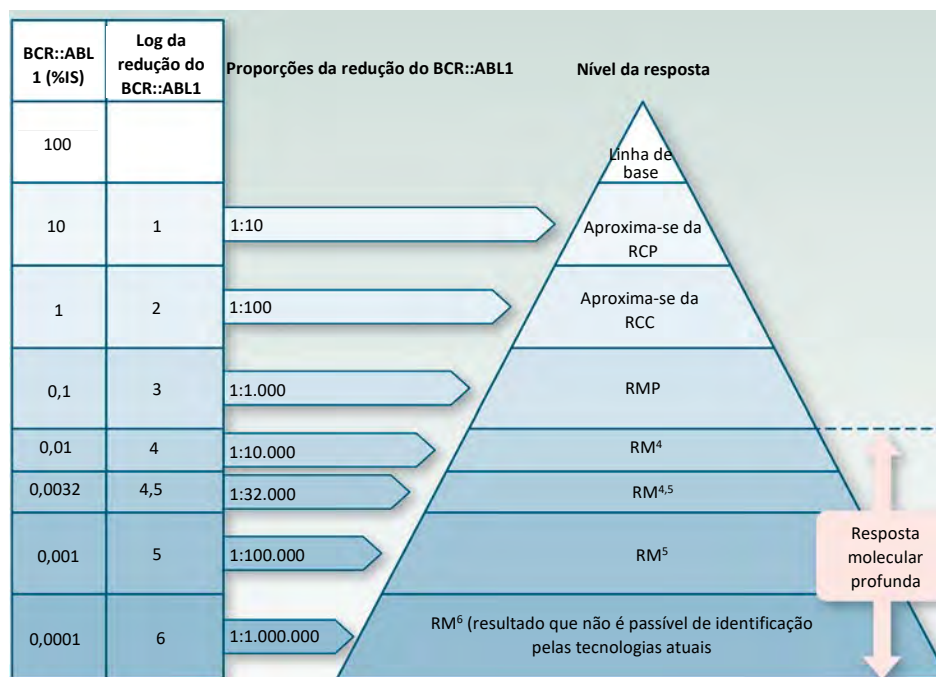
(22q-) com presença de translocação t(9;22)(q34; q11) e/ou rearranjo BCR::ABL1, identificado por citogenética, FISH* ou método molecular, em pacientes com leucocitose (e ocasionalmente trombocitose persistente)¹.

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::ABL1 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::ABL1, que deve ser realizado quando não for possível estabelecer o diagnóstico por cariótipo ou RT-PCR.

Ensaio clínicos randomizados e estudos de dados de mundo real demonstraram que 30% a 70% dos pacientes em tratamento por pelo menos 3 anos, com RMC há 1 ano, podem suspender o tratamento³⁰. 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.

* 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.

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 G. 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 ³¹.

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) ³¹.

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 ³¹.

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 RMP 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) ³¹.

2.5.1. 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::ABL1 ^{EI} ≤10%* Ph+ ≤35% (RCC)	BCR::ABL1 ^{EI} >10%* Ph+ 36% - 95%	Não RHC e/ou Ph+ >95%
6 meses	BCR::ABL1 ^{EI} ≤1%* Ph+ 0% (RCC)	BCR::ABL1 ^{EI} 1% - 10%* Ph+ 1% - 35% (RCP)	BCR::ABL1 ^{EI} >10% e/ou Ph+ >35%
12 meses	BCR::ABL1 ^{EI} ≤0,1%* (RMP)	BCR::ABL1 ^{EI} 0,1% - 1%*	BCR::ABL1 ^{EI} >1% e/ou Ph+ >0%
A qualquer tempo acima de 12 meses	RMP ou melhor	ACC/Ph- (-7, ou 7q)	Perda de RHC Perda de RCC Perda de RMP (confirmada)** Mutações ACC/Ph+

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

Legenda: -7 ou 7q = presença de deleção no braço longo do cromossomo 7; ACA/pH+ = alterações cromossômicas adicionais em células com cromossomo Ph+; ACC/Ph- = alterações adicionais em células com Ph negativo; ABL = gene *Abelson murine leukemia viral oncogen homolog*; BCR = gene *breakpoint cluster region protein*; BCR::ABL1^{EI} = BCR::ABL1 na Escala Internacional; EI = Escala Internacional; Ph = cromossomo Filadélfia (Ph+ e Ph- significam, respectivamente, a presença ou a ausência do cromossomo Ph); RCC = resposta citogenética completa; RCP = resposta citogenética parcial; RHC = resposta hematológica completa; RMP = Resposta Molecular Principal

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 meses³²⁻³⁵.

A última versão das diretrizes da ELN (*European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia*)³⁵ 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% (RMP) ^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 RMP não for atingida em 36 a 48 meses.

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

Fonte: ³⁵

2.6. Prognóstico

A cura é, atualmente, uma possibilidade na LMC em Fase Crônica (LMC-FC), com Remissão Livre de Tratamento (RLT) de longa duração relatada em aproximadamente 40% dos pacientes que sustentam uma Resposta Molecular Completa (RMC) induzida pelo imatinibe por pelo menos 2 anos e acompanhados por uma mediana de 6 anos após a descontinuação do tratamento (Etienne G *et al.*, 2017 *apud* ²). Em um recente estudo prospectivo multicêntrico de 173 pacientes com LMC-FC recebendo tratamento com imatinibe, dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe, o tratamento foi interrompido após a identificação de Resposta Molecular Profunda (RMP; redução ≥ 4 logs na transcrição de BCR::ABL1) contínua por pelo menos 2 anos; com um acompanhamento de 41,6 meses (mediana) a partir da interrupção do tratamento; 65,5% dos pacientes permaneceram em RMP, e a probabilidade de recorrência molecular foi menor quando os níveis de BCR::ABL1 foram indetectáveis no momento da descontinuação do tratamento (Attalah E *et al.*, 2021 *apud* ²).

A importância de avaliar a duração e profundidade da resposta antes de interromper a terapia com ITQs foi confirmada em um estudo mais recente com 199 pacientes com LMC-FC. A taxa de RLT de 5 anos foi de 87–92% versus 64% em pacientes com RMP ≥ 5 anos ou < 5 anos, respectivamente, antes de interromper o tratamento com ITQs; além disso, praticamente

todos os pacientes com recidiva molecular recuperaram a RLT quando foram retratados (Haddad FG *et al.*, 2022 *apud* ²). A Resposta Citogenética Completa (RCC), definida como um nível de BCR::ABL1 $\leq 1\%$, é o mais robusto preditor da sobrevida global².

Abdelmagid MG *et al.* (2023) ² afirmam que apesar dos avanços acima discutidos na obtenção de respostas mais profundas e da RLT, nem a "cura" nem a RMP ou RMP são necessariamente um pré-requisito para a sobrevida em longo prazo na LMC-FC, o que pode ser atingido simplesmente pela obtenção de Resposta Citogenética Completa (RCC) induzida por ITQs. Esta última observação é relevante, considerando que os consensos elegem o imatinibe como o medicamento de primeira linha, embora não seja o mais eficaz na indução rápida de RMP/RMP, mas que é o mais seguro e menos dispendioso entre os ITQs atualmente disponíveis para LMC, seguido de outros ITQs como dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe e asciminibe. No entanto, uma pequena parcela de pacientes com LMC-FC mostra intolerância ao medicamento ou não conseguem atingir a resposta desejada com imatinibe e, portanto, necessitam de tratamento com outro ITQ. Usa-se como droga de segunda linha o dasatinibe, com base em sua eficácia comprovada e na natureza dos efeitos colaterais observados com o nilotinibe, incluindo eventos arteriais oclusivos (EAOs) e potencial associação com anomalias arteriais subclínicas (Sarlon-Bartoli G *et al.*, 2021 *apud* ²).

Entre os ITQs atualmente aprovados, o ponatinibe e o asciminibe têm se destacado por sua atividade contra BCR::ABL1-T315I mas, da mesma forma como se observa com o nilotinibe, esses fármacos têm sido associados a EAOs. Porém, em um relatório atualizado recente sobre o uso de ponatinibe nos ensaios clínicos PACE (vide item 4.2.1 deste PTC) e OPTIC (vide item 4.2.14), EAs e EAOs, que haviam sido documentados em 63% e 18% dos pacientes no PACE e em 34% e 4% no OPTIC, foram revisados em função da dose do medicamento, e entre 94 pacientes no estudo OPTIC que fizeram uso da dose mais baixa de ponatinibe (15 mg/dia), apenas 3 (3,2%) apresentaram EOA até 3 anos de exposição, com a manutenção de uma taxa de sobrevida global semelhante à inicialmente atribuída às doses de 45 ou 30 mg/dia; essa menor incidência de EAOs em pacientes com doses mais baixas de ponatinibe também foi demonstrada em outros estudos do mundo real (Nichols ED *et al.*, 2022; Iurlo A *et al.*, 2020 *apud* ²).

2.7. 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 ³².

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 ³⁶. Claramente, a principal razão dessa evolução foi a adição de vários ITQs na prática clínica ³².

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.

O tratamento atual da LMC 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 Principal (RMP)^{37,38}. Porém, a despeito desses excelentes resultados, mais de 30% dos pacientes tratados apresentam resistência ou intolerância a essa chamada 1ª linha de tratamento³⁸, quando são indicados os ITQs de 2ª G, dos quais fazem parte o nilotinibe (Tasigna®, Novartis), o dasatinibe (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) e o bosutinibe (Bosulif®, Pfizer, que ainda não está incorporado ao SUS), que se mostram efetivos nessa condição. Aproximadamente 50% dos pacientes em Fase Crônica (FC) conseguem alcançar RCC quando tratados com esses ITQs de 2ª G, mas aproximadamente 52% desses pacientes interrompem o tratamento devido à nova resistência (perda de resposta) ou intolerância³⁹. 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 adiante³⁹.

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 terapêutica⁴⁰. 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 associadas⁴¹.

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 G⁴². No Brasil, o único inibidor de tirosinoquinase de 3ª G aprovado pela ANVISA e disponível no momento é o ponatinibe (Iclusig®).

O ponatinibe (Iclusig®, Pint Pharma), é um antineoplásico do grupo dos ITQs de 3ª G, de uso oral.

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-FC⁵

2.7.1. 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

* 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.

com a quimioterapia convencional. O arsênico foi o primeiro tratamento a ser administrado no século XIX, mas foi substituído por drogas alquilantes, como bussulfano e hidroxiuréia 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.¹⁵

Nese *et al.* (1994) estudaram prospectivamente, a partir de 1988, 30 pacientes com LMC-FC de baixo risco, que foram tratados com interferon na dose de 5 MU/m² subcutâneo duas vezes por semana, associado à hidroxiureia 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-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 hidroxiureia foi efetiva e bem tolerada para o tratamento da LMC de baixo risco, para os dados da época⁴³. 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 hidroxiureia 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 LMC⁴⁴.

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-FC⁴⁵. Combinações de ITQs de 2ª G com a peguinterferona sugerem alguns benefícios, em comparação a controles históricos, em estudos de braço único e com poucos pacientes^{46,47}.

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 ^{48,49}.

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.

2.7.2. 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. ^{50,51}

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. ⁵¹ 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; Escor 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: ⁵¹

Os avanços no TMO vêm 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.⁵⁰ 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.⁵¹

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 imunossupressoras), as vezes por períodos muito prolongados.⁵²

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.⁵³ 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).⁵¹ 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.

2.7.3. O tratamento da LMC após a descoberta dos ITQs

As tirosinoquinases (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 ⁵⁴.

No Brasil, os ITQs aprovados para comercialização pela ANVISA até março de 2024 são imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe e asciminibe.

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 (2ª linha) em caso de falha terapêutica ⁵⁵.

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.

2.7.4. Opções atuais de tratamento medicamentoso da LMC por fase

2.7.4.1. Fase Crônica: tratamento farmacológico

De acordo com as diretrizes atualmente em vigor no SUS, o tratamento de 1ª linha de pacientes com LMC-FC 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 ³⁵. 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 ^{56,57}.

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** ^{56,58}

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::ABL1.

O tratamento da LMC-FC se faz em sequência de linhas terapêuticas, conforme a resposta obtida. Quando a LMC se encontra em FC, e essa condição é resultado do efeito terapêutico que fez regredir a LMC-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-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 G 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

* 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/>)

LMC⁴⁰. Além disso, a presença da mutação T315I implica na falta de resposta 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 obtém 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.

2.7.4.2. Fase Acelerada / Crise Blástica: tratamento farmacológico

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-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 geração após falha em 2ª linha mostraram baixas taxas de resposta citogenética^{59,60,61,62,63}.

O tratamento da LMC-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-FA e CB são menos propensos a obter uma resposta de longo prazo a qualquer dos medicamentos⁶⁴. O tratamento também vai depender da elegibilidade do paciente e da disponibilidade de doador para o TMO⁶⁵.

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-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-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.⁶⁶
- 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 G 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-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-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-FA que não se beneficiaram dos tratamentos de 1ª e 2ª linha 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-CB é de prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados no SUS como UNACON ou CACON. O TMO não é indicado para casos de LMC-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.

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-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-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 ⁴⁷

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 *
		Padronizada pelo hospital			Conduta e fornecimento sob a responsabilidade do hospital. Considerar o TMO alogênico
	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 *
		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
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

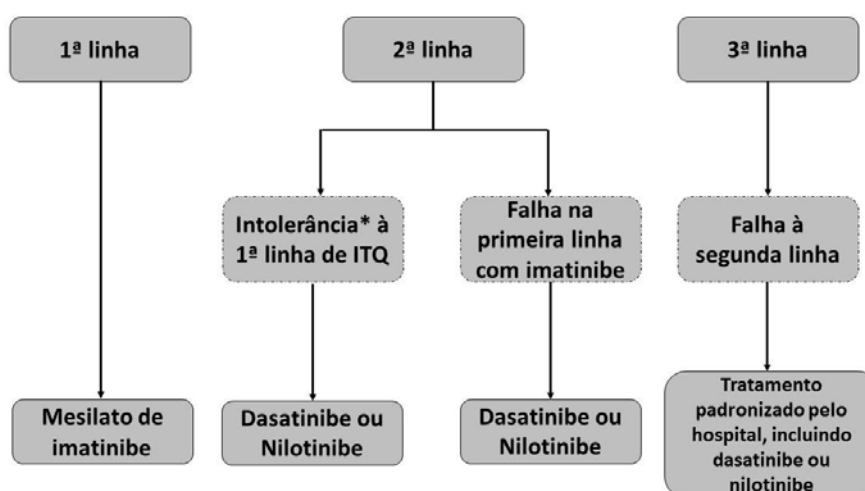
Fonte: ¹

Em protocolos e diretrizes internacionais, como o do NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* de 2021 ³² e o da ELN – *European LeukemiaNet*, publicado pela ESMO – *European Society for Medical Oncology* em 2020 ³⁵, 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 G ainda se constitui em uma necessidade médica não atendida.

2.7.5. 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 G 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 (Hocchauss & 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% (Hocchauss *et al*, 2020; *apud* ¹. Ribeiro *et al*. (2015), no Brasil, reportaram o caso de 25 pacientes com LMC-FC apresentando falha a 2 ITQs de 2ª G 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).

A publicação da versão 2.2024 das diretrizes da NCCN para LMC³ apresenta uma revisão das respostas clínicas oferecidas pelo dasatinibe (100 mg /dia) e nilotinibe (400 mg 2x/dia) no tratamento da LMC após a falha na 2ª linha de tratamento com ITQs; com base nessa revisão, a Tabela 6 mostra as estimativas de SLP e SG para o tratamento com dasatinibe e nilotinibe após a falha na 2ª linha de tratamento da LMC.

Tabela 6 NCCN CML V2.2024: Relações entre a resposta molecular e a SLP e SG com o uso de ITQs de 2ª G após falha na 2ª linha

ITQ	Follow-up (mediana)	Sobrevida Livre de Progressão				Sobrevida Global			
		BCR::ABL1 ≤10%		BCR::ABL1 >10%		BCR::ABL1 ≤10%		BCR::ABL1 >10%	
		3 m	6 m	3 m	6 m	3 m	6 m	3 m	6 m
Dasatinibe	7 anos	56%	57%	21%	4%	72%	74%	56%	50%
Nilotinibe	4 anos	67%	58%	42%	39%	81%	82%	71%	73%

Assim sendo, não se vislumbram evidências que, na falha ao tratamento da LMC-FC com um ITQ de 2ª G, 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.

O nilotinibe tem sido sugerido como alternativa de tratamento em primeira e segunda linha na LMC, porém Abdelmagid *et al.* (2023) citam que a associação entre esse fármaco e eventos adversos arteriais oclusivos já é descrita há muito tempo. A primeira menção relativa a essa adversidade foi publicada em 2011 por Aichberger KJ *et al.* (apud ²) e posteriormente confirmada por um estudo maior (Hadzijušufovic E *et al.*, 2017 apud ²), que relatou uma incidência de 29,4% (versus <5% em controles pareados por idade), após um seguimento mediano de 2 anos. Em outro estudo com 220 pacientes com LMC-FC tratados com nilotinibe, eventos vasculares foram relatados em 12%, com incidência de 4,1 eventos por 100 pacientes-ano e os fatores de risco identificados incluíram idade avançada e dislipidemia (Minson AG *et al.*, 2019 apud ²). Embora essas publicações tenham se concentrado em eventos arteriais evidentes, a possibilidade de lesão endotelial subclínica associada ao nilotinibe foi levantada por um estudo mais recente (Sarlon-Bartoli G *et al.*, 2021 apud ²), que descreveu a presença de anomalias arteriais ultrassonográficas (placas, estenose, oclusão) em 34% de 75 pacientes tratados com nilotinibe, sendo o bulbo carotídeo o território mais frequentemente envolvido, e mais frequentes naqueles pacientes mais idosos e com história de hipertensão e fatores de risco cardiovascular.

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-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-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 ²⁶.

O TMO alogênico não está indicado para casos de LMC-CB, a menos que essa fase regrida,

pelo efeito do tratamento farmacológico, a uma fase anterior (FA ou FC), enquanto uma possível evolução da CB para LMA ou LLA deve ser tratadas 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 G, em pacientes inelegíveis ao TMO, é uma necessidade médica não atendida.

3. Descrição da tecnologia sob avaliação: ponatinibe

O ponatinibe (Iclusig®) é o primeiro inibidor de tirosinoquinase de 3ª G, tendo sido aprovado na indicação de tratamento de pacientes com LMC-FC que apresentaram refratariedade ou intolerância aos ITQs 2ª G (nilotinibe e/ou dasatinibe), quando estes são utilizados em 1ª ou 2ª linha de tratamento. O ponatinibe também pode ser utilizado LMC na FA e na CB e, ainda, em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda Filadélfia positivo ³².

Ponatinibe é um potente inibidor de formas nativas e mutantes de BCR::ABL1 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. ⁶⁷

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. ⁵

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 ⁶⁸.

Atualmente, o ponatinibe não está indicado ou recomendado como 1ª linha de tratamento para pacientes recentemente diagnosticados com LMC-FC ^{32,35}.

3.1. 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 ⁶⁹

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 ⁷⁰, **Iclusig®** é citado sob a Classe Terapêutica “L1H1 - INIBIDORES PROTEÍNA KINASE ANTINEOPLÁSICOS, BCR::ABL1”, 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 preços apresentados pela Tabela 7, os quais foram atualizados com o reajuste de preços autorizado pela CMED e já considerando os impostos (quando for o caso) e a aplicação do CAP (Coeficiente de Ajuste de Preços):

Tabela 7 CMED: Preços de Iclusig® (ponatinibe) – Lista PMVG (publ. 16/04/2024)

Condição	Iclusig® 15 mg		Iclusig® 45 mg	
	Frasco com 30	Por comprimido	Frasco com 30	Por comprimido
PMVG s/ impostos	R\$ 8.380,22	R\$ 279,34	R\$ 18.910,38	R\$ 630,35
PMVG 0%	R\$ 9.385,84	R\$ 312,86	R\$ 21.179,63	R\$ 705,99
PMVG 18%	R\$ 11.761,51	R\$ 392,05	R\$ 26.540,42	R\$ 884,68

Obs.: PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo; o PMVG com tributação de 18% do ICMS foi selecionado devido à maior frequência de uso desse valor de tributação, mas a lista da CMED tem os demais níveis de ICMS

Fonte: ⁷⁰

Embora a CMED tenha publicado os preços reajustados, a Pint Pharma está apresentando a proposta de preços para a incorporação com o uso da tabela do PMVG anterior ao reajuste mencionado, e com um desconto de 30% sobre esse valor, conforme mostra a Tabela 8.

Tabela 8 Pint Pharma: Preços de Iclusig® (ponatinibe) propostos para a inclusão no SUS

Condição	Iclusig® 15 mg (frasco com 30 cpr)			Iclusig® 45 mg (frasco com 30 cpr)		
	Preço 2023	Preço com desconto	Preço / comprimido	Preço 2023	Preço com desconto	Preço / comprimido
PMVG S/I	R\$ 8.019,34	R\$ 5.613,54	R\$ 187,12	R\$ 18.096,05	R\$ 12.667,24	R\$ 422,24
PMVG 0%	R\$ 8.981,67	R\$ 6.287,17	R\$ 209,57	R\$ 20.267,58	R\$ 14.187,31	R\$ 472,91
PMVG 18%	R\$ 11.255,03	R\$ 7.878,52	R\$ 262,62	R\$ 25.397,53	R\$ 17.778,27	R\$ 592,61

Obs.: S/I = sem impostos

Com base no preço da proposta apresentada pela Tabela 8, o desconto oferecido pela Pint Pharma equivale a 33% sobre o preço de Iclusig® da tabela CMED atualmente em vigor.

Cumpra mencionar que a Pint Pharma estará aberta a negociações com o Ministério da Saúde no sentido de encontrar um preço de Iclusig® que seja satisfatório para ambas as partes.

A bula de Iclusig®, contendo informações completas, encontra-se no item 11- Anexo III:, deste PTC.

3.2. Informações para a utilização de ponatinibe

3.2.1. Posologia segundo dados da bula de Iclusig®

No tratamento da LMC em após a falha ou intolerância a um ITQ de 2ª G, 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::ABL1. 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.

3.2.2. Eficácia de ponatinibe segundo dados da bula de Iclusig®

Os textos a seguir (em itálico) foram extraídos da bula de Iclusig® aprovada pela ANVISA ⁶⁹.

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 ⁶⁹).

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-FA Crônica

No ensaio PACE, a idade média dos pacientes com LMC-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 RMP (Resposta Molecular Principal) foi de 5,5 meses. A duração média de RCC e RMP 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::ABL1 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 ⁶⁹)

- Ensaio PACE: eficácia de ponatinibe na LMC-FAe em Crise Blástica

As idades médias da população estudada para LMC-FA e CB foram de 60 e 53 anos, respectivamente. 21% dos pacientes com LMC-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 G utilizados em 2ª linha após imatinibe (Le Coutre et al, 2012; Saglio et al, 2010; apud ⁶⁹). 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 ⁶⁹).

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-FC, foi obtida uma taxa de SG de 80,5% em 3 anos e uma RMP cumulativa de 81,8% em 18 meses, resultado semelhante ao ensaio PACE (⁶⁶, apud ⁶⁹).

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 ⁶⁹).

Na Bélgica, dados de eficácia e segurança do ponatinibe na prática clínica em 34 pacientes, sendo 21 com LMC-FC e 13 com LLA Ph+, resistentes ou intolerantes aos ITQs de 2ª G 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-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 ⁶⁹).

Atualmente, cerca de 50% dos pacientes com LMC-FC não atingem RCC quando recebem um ITQ de 2ª G como tratamento de 2ª linha (Shah et al, 2010; Kantarjian et al, 2011; apud ⁶⁹).

4. 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 G, 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 9.

Tabela 9: Questão estruturada no formato PICOT

P – População	Pacientes adultos com LMC apresentando progressão ou intolerância aos ITQs de 2ª G.
I – Intervenção	Ponatinibe
C – Comparador	Tratamento de suporte após a falha ou intolerância ao tratamento com um ITQ de 2ª G
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 G (nilotinibe ou dasatinibe), é eficaz, seguro e custo-efetivo?*

4.1. Desenvolvimento metodológico

4.1.1. 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 G, 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 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 10.

Tabela 10: Estratégias de busca / keywords e números identificados de publicações

Base de dados	Estratégia de Busca	N
PubMed	("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR::ABL1 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	620

* www.thecochranelibrary.com

† www.pubmed.gov

‡ <https://lilacs.bvsalud.org/>

LILACS	<i>(chronic myeloid leukemia) AND "ponatinib" OR "iclusig" OR "AP24534" OR "AP 24534"</i>	0
The Cochrane Library	<i>(Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR::ABL1 Positive) AND "ponatinib" OR "iclusig" OR "AP24534" OR "AP 24534"</i>	82

4.1.2. 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 11, 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

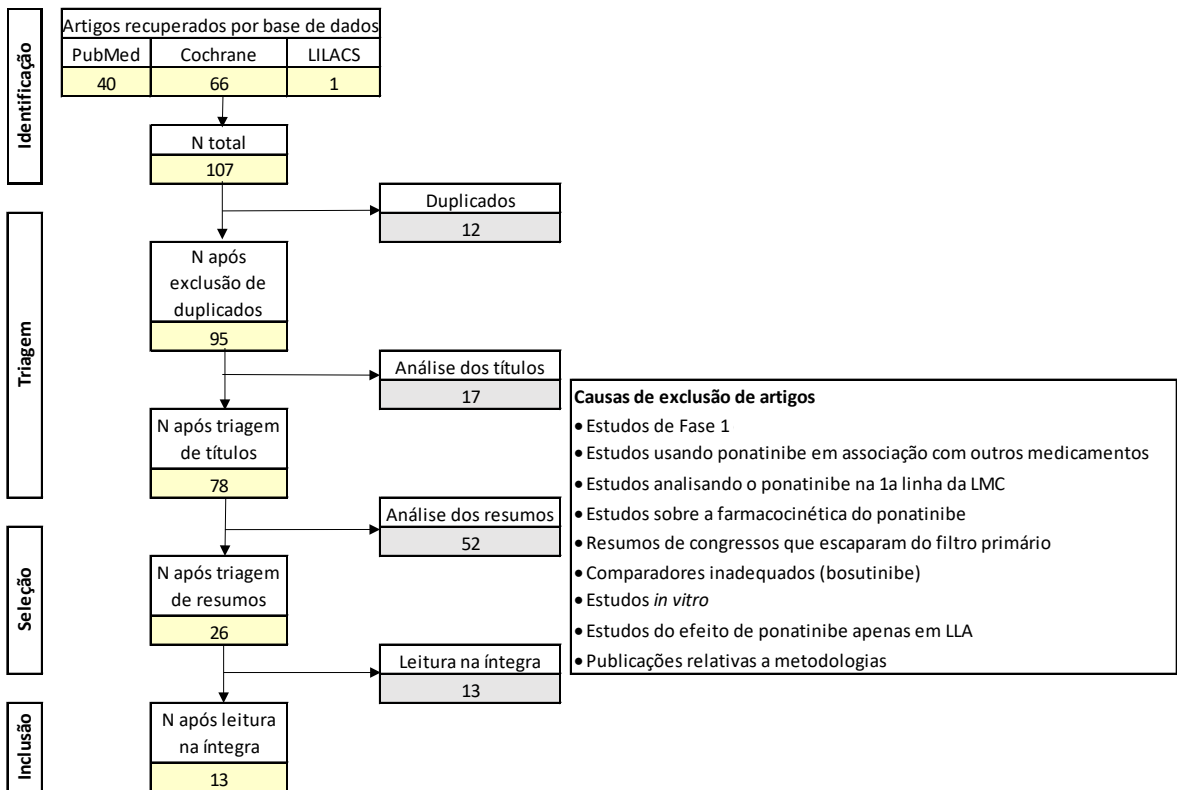


Tabela 11: Lista de estudos selecionados para a revisão sistemática

Nº	Autor (Ano) / NCT	Desenho do estudo	População	Resumo dos resultados (apenas LMC)
1	Cortes JE <i>et al.</i> (2013) NCT 01207440 ⁴	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 Endpoints avaliados: • Primários: - o LMC-FC: RCP em 12 meses - o LMC-FA/CB: RHM em 6 meses • Secundários: - o LMC-FC: RHC - o LMC-FA/CB: RCC / RCP / RCP - o Todas as LMC: RMP, tempo para resposta, duração da resposta • Estudo planejado para realizar um tempo total de acompanhamento de 5 anos	Dados na linha de base: • LMC-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 RCP ou + = 26% - o RMP = 3% • LMC-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 RCP ou + = 15% - o RMP = 3% • LMC-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 RCP ou + = 11% - o RMP = 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-FC: • RCP = 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-FA: • RHM = 55% • RCP = 36% Respostas em pacientes com LMC-CB: • RHM = 31% • RCP = 23% Desfechos de segurança: serão abordados no próximo resumo

2	Cortes JE <i>et al.</i> (2018) NCT 01207440 ⁵	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-FC: 56,8 (0,1 - 73,1) meses • LMC-FA: 32,2 (3,6 - 71,8) meses • LMC-CB: 6,2 (0,1 - 66,4) meses Mediana da dose diária de ponatinibe: • LMC-FC: 27,2 (5 - 45) mg/dia • LMC-FA: 33,1 (6 - 45) mg/dia • LMC-CB: não determinada Medianas do tempo em tratamento com ponatinibe: • LMC-FC: 32,1 (0,1 - 73) meses • LMC-FA: 19,4 (0,5 - 71,3) meses • LMC-CB: 2,9 (0,03 - 39,3) meses Desfechos primários de eficácia na LMC-FC (% de pacientes atingindo / sustentando o desfecho em 5 anos): • RCP: 82% (74% - 88%) • RMP: 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 ⁷¹	Análise retrospectiva de eventos arteriais oclusivos ao longo dos 5 anos do ensaio PACE por um comitê 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 comitê Análise de casos por 5 especialistas acadêmicos 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: O Cardiovasculares: Pré-adjudicação: 13% (44 graves / 449 pacientes) Pós-adjudicação: 8% (37 graves / 449 pacientes) O Cerebrovasculares: Pré-adjudicação: 9% (33 graves / 449 pacientes) Pós-adjudicação: 6% (25 graves / 449 pacientes) O Vasculares periféricos: Pré- adjudicação: 11% (38 graves / 449 pacientes) Pós-adjudicação: 9% (34 graves / 449 pacientes)
4	Lipton JH <i>et al.</i> (2015) ⁷²	Revisão sistemática sobre o uso de ponatinibe após falha de ITQs de 2ª G (dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe) no tratamento de 2ª linha da LMC-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 G	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 follow-up: 9 a 49 meses	Respostas agrupadas: • RR para atingir RCC: - o bosutinibe: 0,22 (IC95% 0,15 - 0,29) - o dasatinibe: 0,24 (IC95% 0,09 - 0,45) - o nilotinibe: 0,26 (IC95% 0,21 - 0,32) - o dasatinibe / nilotinibe: 0,25 (IC95% 0,18 - 0,32) - o ponatinibe: 0,60 (IC95% 0,52 - 0,68) - o ponatinibe exceto T315I: 0,52 (IC95% 0,41 - 0,62)

		Obs.: onde se lê a frase “dasatinibe / nilotinibe” entenda-se que a publicação não distinguiu os efeitos de cada fármaco, agrupando as respostas apenas como ITQs de 2ª G		• RR para atingir RCP: ○ bosutinibe: 0,29 (IC95% 0,21 - 0,38) ○ dasatinibe: ND ○ 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 D <i>et al.</i> (2015) NCT 01746836 ⁷³	Ensaio clínico de fase 2; de braço único; aberto; unicêntrico nos EUA Objetivo: estimar a resposta ao ponatinibe utilizado em pacientes com LMC-FC que apresentam falha após tratamento após o uso de apenas 1 ITQ (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) <i>Endpoints</i> primários: • taxa de 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 endpoint primário de RCC em 3 e 6 meses após início do ponatinibe Resposta foi sustentada até o final do ensaio Respostas em 12 meses: • 1 paciente atingiu RM4,5 • 2 pacientes atingiram RMP • 1 paciente: significativa redução na transcrição (0,11%) • 1 paciente não apresentou RM significativa Melhores respostas em 22 meses (intervalo 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 ⁷⁴	Ensaio clínico de fase 1/2; aberto; de braço único; multicêntrico (9 centros no Japão); pacientes com LMC-FC (um grupo) ou com doença avançada (outro grupo, englobando	23 pacientes incluídos na fase 2: • 17 com LMC-FC • 2 com LMC-FA	Resultados após 12 meses • 17 pacientes com LMC-FC: ○ 65% atingiram RCP

		LMC-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 Ensaio de fase 1 para definição de dose: não será apresentado neste PTC, pois estudos de fase 1 não atendem aos critérios de inclusão para a revisão Ensaio de fase 2: <i>endpoints</i> planejados • Primários: ○ Na LMC-FC: RCP em 12 meses ○ Na doença avançada: RHM em 6 meses • Secundários: ○ RHC, RMP, SLP e SG	• 4 com LMC-CB Dados da população do ensaio de fase 2: • Grupo LMC-FC: ○ Idade média (anos): 62 ○ Sexo masculino: 65% ○ Raça asiática: 100% ○ T315I: 18%; 61% • Grupo doença avançada (LMC-FA / CB ou LLA Ph+): ○ Idade média (anos): 60 ○ Sexo masculino: 50% ○ Raça asiática: 100% ○ T315I: 61%	○ 59% atingiram RCC ○ 6% atingiram RCP ○ 29% e 24% atingiram RM4 e RM4,5, 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+): ○ 44% atingiram e/ou sustentaram RCP ○ 39% atingiram RCC ○ 6% atingiram RCP ○ 1% e 0% atingiram RM⁴ e RM^{4,5}, respectivamente • Mediana da SLP: 3,3 (0,3-17,3) meses • Mediana da SG: 10,2 (0,3-26,8) meses EAs em $\geq 20\%$ 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) ⁷⁵	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-FC: 21 (57%) • LMC-FA: 6 (16%) • LMC-CB: 10 (27%)	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

			Uso prévio de ITQs (% de pacientes): • 1 ITQ: 22% • 2 ITQs: 27% • 3 ITQs: 51%	• 47% atingiram RMP Sobrevida Global: • Média geral: 36 meses (18-54) • 55% mantiveram-se vivos aos 4 anos após início 43% dos pacientes descontinuaram o ponatinibe por progressão da doença EAs (n): complicações vasculares (6); citopenia grave (2); outros (7)
8	Heiblig M <i>et al.</i> (2018) ⁶⁶	Estudo observacional retrospectivo; multicêntrico (França) Avaliação do efeito de ponatinibe em pacientes com LMC após falha ou intolerância a pelo menos 2 ITQs ou por mutação T315I <i>Endpoints</i> primários: • SG e RMP em pacientes com LMC-FC • RHM em pacientes com LMC-FA e CB <i>Endpoints</i> secundários: • Resposta clínica (RHC, RCP ou RCC) • Desfechos de segurança	62 pacientes com LMC: • 48 em FC • 6 em FA • 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):	Pacientes com LMC-FC (% dos pacientes): • Tempo de <i>follow-up</i>: 26,5 (2-42) meses • SG: - o 12 meses: 95,7% (90%-100%) - o 36 meses: 81,5% (71%-94%) • RCC em 6 meses: 64,8% • RMP: - o 6 meses: 66,7% (52%-83%) - o 18 meses: 81,8% (69%-95%) • Não respondedores: 26,1% • EAs em pacientes LMC-FC: - o Interrupção por toxicidade hematológica: 14,5% - o EAs de grau 1/2: 40% Pacientes com LMC-FA: • RMP: 33% em 40 meses • SG: 42 meses (mediana)

			• ≥2 ITQs: ○ em FC: 27% ○ em FA: 50% ○ em CB: 38% • ≥3 ITQs: ○ em FC: 67% ○ em FA: 50% ○ em CB: 63%	Pacientes com LMC-CB: • RMP: 12,5% em 44 meses • SG: 7,4 meses (mediana) • EAs em pacientes LMC-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) ⁷⁶	Estudo observacional e retrospectivo O objetivo deste estudo foi avaliar o uso do ponatinibe como tratamento na 2ª linha em pacientes com LMC-FC, em condições de mundo real Envolveu apenas pacientes de LMC em FC <i>Endpoints:</i> • RC e RM em 3, 6 e 12 meses • Desfechos de segurança	29 pacientes Idade: 54 (32-72) anos 17 homens e 12 mulheres Tratamentos em 1ª linha: • Dasatinibe: 11 pacientes • Nilotinibe: 15 pacientes • Imatinibe: 3 pacientes Razões para o <i>switch</i>: • Resistência 2^{aria}: 49% • Resistência 1^{aria}: 38% • Intolerância ao nilotinibe: 2 pacientes • Intolerância ao dasatinibe: 1 pac	Ponatinibe foi iniciado nas seguintes doses: • 45 mg/dia em 59% dos pacientes ○ Dose posteriormente reduzida para 30 mg (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 • RMP: 11 pacientes • RM^{4-4,5}: 10 pacientes Incidência cumulativa: • 3 meses: 78,5% atingiram RM (BCR::ABL1^{El} <10%) • 6 meses: 54% dos pacientes atingiram RMP

			Mutação T315I: 7%	12 meses: 32% atingiram RM^{4,5} 1 paciente apresentou progressão 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) ⁷⁷	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 cardiovascular (método SCORE) - Pacientes com vs sem profilaxia antitrombótica (aspirina 100 mg/dia e/ou outros antiagregantes plaquetários)	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% <i>Resultados a seguir em % de pacientes dos grupos</i> 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) 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 ⁷⁸	Estudo observacional prospectivo; multicêntrico (Bélgica); pacientes de idade ≥18 anos com LMC (todas as fases) ou LLA Ph+; tratados com ponatinibe	33 pacientes LMC avaliados: - LMC-FC: 30 pacientes - LMC-FA: 1 paciente - LMC-CB: 2 pacientes	Resultados apenas dos pacientes com LMC: Tempo de acompanhamento: 449 (15-2.777) dias Dose de ponatinibe (% dos pacientes):

		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 para LLA serão apresentados apenas dados de segurança (avaliados em conjunto com os casos de LMC)	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 (<i>apenas dados de segurança são apresentados neste PTC</i>)	• 45 mg/dia: 70% (média geral durante o ensaio) - o 86% dos 10 primeiros pacientes - o 43% dos 10 últimos pacientes incluídos • 30 mg/dia: 12% • 15 mg/dia: 15% Melhores respostas ao tratamento (% dos pacientes): • RMP: 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+): • + frequentes (≥10% dos pacientes): rash e pele seca • Todos os tipos: 68% dos pacientes
12	Etienne G <i>et al.</i> (2021) ⁷⁹	Estudo observacional; ambispectivo; multicêntrico (França) Avaliou pacientes franceses egressos do estudo PACE Análise de dados em duas fases: retrospectiva até o final do PACE (2016) e prospectiva (PÓS-PACE), até atingir 2 anos de <i>follow-up</i> ou descontinuação do tratamento	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: • RMP: 28,57% • RM⁵: 9,52% • RCP: 19,05% (75% deles em RCC)

		<i>Endpoints</i> avaliados: • SLP e SG • Desfechos de segurança		• RHC: 42,86% Desfechos de segurança: • 42% dos pacientes relataram pelo menos 1 EA • 10 EAs severos (8 EAOs)
13	Cortes J <i>et al.</i> (2021) NCT 02467270 ⁶	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: % de pacientes atingindo 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 ○ Idade 46 (19-81) anos ○ 53% homens ○ 27% com mutação T315I • 30 mg/dia: 94 pacientes ○ Idade 51 (21-77) anos ○ 40% homens ○ 22% com mutação T315I • 15 mg/dia: 94 pacientes ○ Idade 49 (18-81) anos ○ 56% homens ○ 22% com mutação T315I 99% dos pacientes: resistentes a ≥1 ITQ 55% haviam recebido ≥3 ITQs prévios 33% tinham pelo menos 1 fator de risco CV 134 pacientes (47,5%) se mantiveram até o ao final do estudo	<i>Endpoint</i> primário por dose de ponatinibe • 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> primário: • 6 meses de tratamento: ○ 45 mg/dia: 40,9% ○ 30 mg/dia: 29,0% ○ 15 mg/dia: 20,9% • 12 meses de tratamento: ○ 45 mg/dia: 51,5% ○ 30 mg/dia: 35,5% ○ 15 mg/dia: 25,3% • 24 meses de tratamento: ○ 45 mg/dia: 55,9% ○ 30 mg/dia: 37,6% ○ 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 de doses

				Desfechos de segurança: • 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%) - o 4 óbitos associados a EAs
--	--	--	--	--

Legendas: AVC = Acidente Vascular Cerebral; AIT = Ataque Isquêmico Transitório; BCR::ABL1^{El} = porcentagem do gene de fusão BCR::ABL1 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; RCP = Resposta Citogenética Principal; 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; RMP = Resposta Molecular Principal; 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.

4.1.3. 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”⁸⁰.

4.2. 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.

4.2.1. Cortes JE *et al*: Ensaio clínico pivotal PACE (*várias publicações 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*. *New Engl J Med* 2013;369(19):1783-1796⁴; e
- Cortes JE *et al*. *Blood*. 2018;132(4):393-404⁵

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*⁸¹
- Cortes JE *et al*. (2016) *2016 ASCO Annual Meeting*⁸²

- Cortes JE *et al.* (2016) 21st Congress of the European Hematology Association ⁸³
- Cortes JE *et al.* (2017) 22nd Congress of the European Hematology Association ⁸⁴

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 G em 2ª linha de tratamento (também citados como extra-revisão sistemática, por não atenderem aos critérios estabelecidos):

- Nicolini *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 ⁸⁵: este estudo analisou, de forma retrospectiva, 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.* 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 ⁸⁶: 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.

4.2.1.1. 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 RCP (Resposta Citogenética Principal) 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-FA e CB

o Para todos os pacientes:

- RMP (Resposta Molecular Principal)
- 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-FC foram avaliados a cada 3 (três) meses
- Os pacientes com LMC-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.

4.2.1.2. População do ensaio PACE

Inicialmente, foram incluídos 449 pacientes, somando aqueles com LMC e LLA. Deste quantitativo, foram excluídos três com LMC-FC por terem histórico de mutação em T315I (que não havia sido identificada no início do estudo) e dois com LMC-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 12.

Em complementação, uma análise detalhada mostra que esses pacientes se distribuíram da seguinte forma:

- 203 pacientes de LMC-FC com resistência/intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe;
- 64 pacientes de LMC-FC e mutação T315I;
- 65 pacientes de LMC-FA com resistência/intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe;
- 18 pacientes de LMC-FA e mutação em T315I;

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

Tabela 12 Cortes 2013-2018 (PACE): Características da população com LMC na linha de base

Características	LMC-FC n=270	LMC-FA n=85	LMC-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 RMP)	NA	21%	15%
RCP ou melhor (RHM, RCC e RMP)	26%	15%	11%
RMP	3%	3%	2%
Mutação T315I (% dos pacientes)	24%	21%	39%

Obs.: CB = Crise Blástica; FA = Fase Acelerada; FC = Fase Crônica; ITQ = Inibidor de Tirosinoquinase; LMC = Leucemia Mieloide Crônica; NA = não se aplica; RCC = Resposta Citogenética Completa; RCP = Resposta Citogenética Principal; RHM = Resposta Hematológica Maior; RMP = Resposta Molecular Principal. 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-FC não poderiam apresentar RCC, ou RHM na LMC-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 RCP

Fonte: ⁵

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 sucintamente citados 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, o qual é apresentado neste PTC em dois artigos completos.

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

A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias ⁴

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-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 13.

Tabela 13 Cortes (2013) PACE 2 anos: resultados de eficácia na LMC-FC

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

Para os pacientes com LMC-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 RCP foi de 3,7 (0,8-9,7) meses
- 73% dos pacientes sustentaram a RCP 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::ABL1, incluindo a T315I, tiveram respostas melhores.

Dos pacientes com LMC-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 RCP foi de 1,9 meses (0,9-5,5)
- 66% dos pacientes sustentaram a RCP 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 14.

Tabela 14 Cortes (2013) PACE 2 anos: Eventos adversos relatados (apenas LMC)

Evento adverso	LMC-FC (N=270)		LMC-FA (N=85)		LMC-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 15.

Tabela 15 Cortes (2013) PACE 2 anos: Status dos pacientes na avaliação após 2 anos

Status do tratamento	LMC-FC (N = 270)	LMC-FA (N = 85)	LMC-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.

4.2.1.4. 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. ⁸¹

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-FC permaneciam em tratamento com ponatinibe, sendo que 59% haviam atingido RCP e 39% RMP (22% com RM^{4,5}).

Nos pacientes em FC, a manutenção de RCP 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-FC.

As principais causas para a descontinuação do tratamento dos pacientes LMC-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 RCP).

4.2.1.5. 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 ⁸²

Nesta apresentação dos resultados de quatro anos do ensaio PACE, do grupo de 267 pacientes incluídos, 110 (41%) com LMC-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 16, 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 RMP.

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

Tabela 16 Cortes (2016) PACE 4 anos: Respostas ao tratamento na LMC-FC

Resposta	Todos (n=267)	Resistentes / intolerantes a dasatinibe / nilotinibe (n=203)	Mutação T315I
RCP	59%	55%	72%
RCC	54%	48%	70%
RMP	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.

4.2.1.6. Cortes JE et al. (2016) 21st Congress of the EHA (adendo extra-revisão)

*Long-term efficacy and safety in heavily pretreated leukemia patients: 4-year results from the pivotal phase 2 PACE trial*⁸³

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-FA, a SG em 4 anos foi estimada em 51%
- Para pacientes com LMC-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-FC haviam se mantido em RCP e RMP, respectivamente.

A Tabela 17 foi apresentada neste resumo, contendo uma importante análise cumulativa de respostas ao tratamento em pacientes com LMC-FC, desde o 1º até o 4º ano de tratamento com ponatinibe.

Tabela 17 Cortes (2016) PACE 4 anos: Porcentagem cumulativa de respostas na LMC-FC

Ano	RCP	RCC	RMP / 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; RCP = Resposta Citogenética Principal; RCC = resposta citogenética completa; RMP = Resposta Molecular Principal; RM^{4,5} = resposta molecular profunda (4,5-log, atingindo níveis de BCR::ABL1^{El} ≤ 0,0032% em relação ao nível basal)

4.2.1.7. Cortes JE et al. (2017) 22nd Congress of the EHA (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)*⁸⁴

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-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-FC, as taxas acumuladas de resposta foram 60% para RCP, 54% para RCC, 40% para RMP 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 18 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 18 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

4.2.1.8. 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*⁵

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 G (e LLA, que não serão apresentados neste texto, pois esta indicação não é pretendida por este PTC).

A Tabela 19 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 19 Cortes (2018) PACE 5 anos: Dados na linha de base e no final do ensaio

	LMC-FC n = 270	LMC-FA n = 85	LMC-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
RCP ou superior ^f	66 (26)	12 (15)	7 (11)	8 (27)	ND
RMP	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; RCP = Resposta Citogenética Principal; RMP = Resposta Molecular Principal; ND = não determinado; RCP = resposta citogenética parcial; Ph = cromossomo Filadélfia; ITQ = inibidor da tirosina quinase.

a - Inclui 5 pacientes (3 LMC-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 e 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-FC, 80 pacientes LMC-FA, 61 pacientes LMC-CB e 30 pacientes LLA Ph+.

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

f - Esta categoria inclui RCP, RCC e RMP

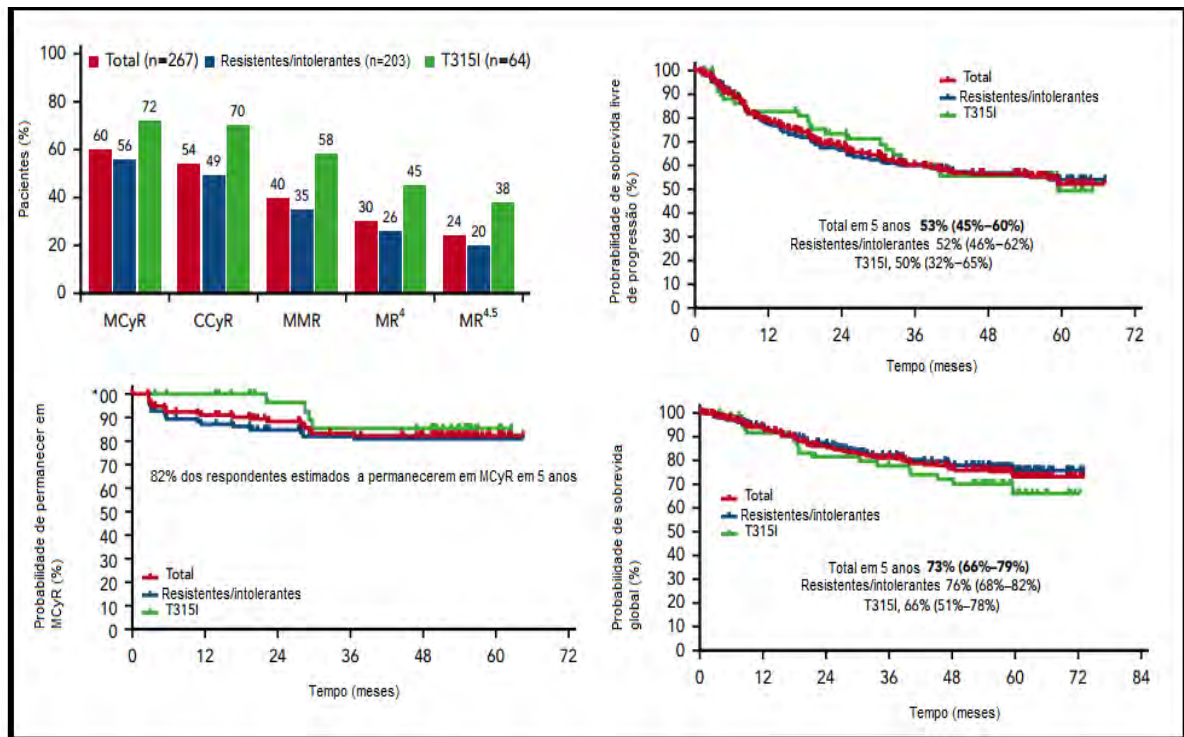
g - Sete óbitos foram avaliados pelos pesquisadores como sendo possivelmente relacionados ao ponatinibe: LMC-FC – pneumonia e infarto agudo do miocárdio; LMC-FA – pneumonia fúngica, hemorragia gastrointestinal; LMC-CB – hemorragia gástrica; LLA Ph+ - insuficiência cardíaca, oclusão arterial mesentérica

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-FA, 6 LMC-CB e 1 LLA Ph+). 9 pacientes com LMC-FC e 1 com LMC-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 RCP 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 RMP, em um prazo de 5,5 meses. Nesse período de 5 anos, a RCC, a RMP, 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 19.

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



Obs.: RCC = RCC (resposta citogenética completa); MCyR = RCP (Resposta Citogenética Principal); MMR = RMP (Resposta Molecular Principal); MR = RM (resposta molecular)

Fonte: ⁵

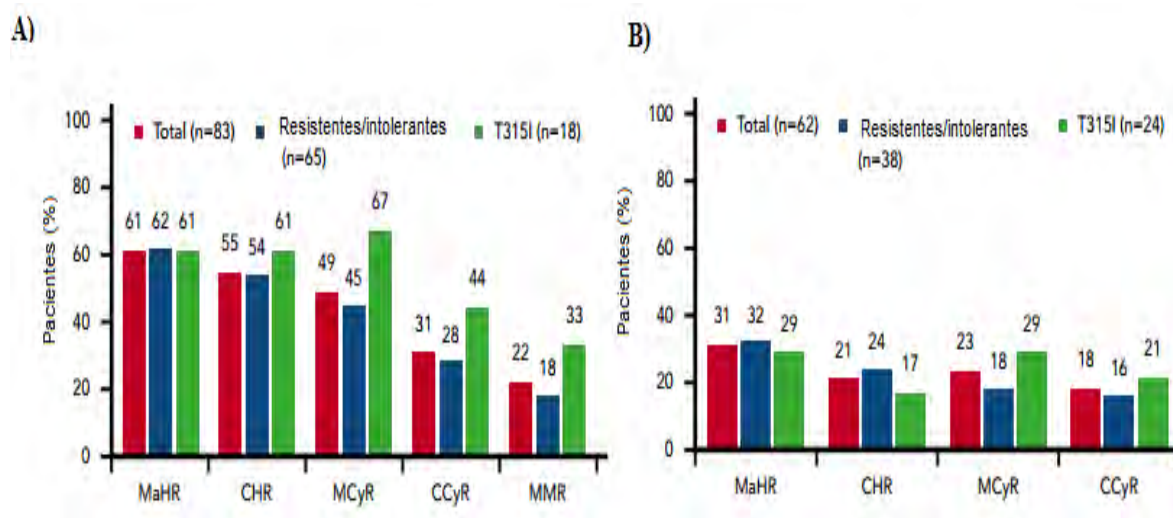
Para os pacientes com LMC-FA, os resultados obtidos em 5 anos mostram que:

- 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-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-FA e CB



Obs.: FA = Fase Acelerada (Gráfico A); CB = Fase Blástica (Gráfico B); RCC = RCC (resposta citogenética completa); CHR = RHC (resposta hematológica completa); MCyR = RCP (Resposta Citogenética Principal); MaHR = RHM (resposta hematológica maior); MMR = RMP (Resposta Molecular Principal)

4.2.1.9. Ensaio PACE: Desfechos de segurança

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 meses ⁴. 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 20 apresenta as taxas cumulativas de eventos adversos registrados ao longo de todos os 5 anos de duração do ensaio PACE.

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.

Tabela 20 Cortes (2018) PACE 5 anos: Eventos adversos acumulados

Evento adverso	LMC-FC (N=270)		LMC-FA (N=85)		LMC-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

Em relação às taxas de descontinuação do tratamento com ponatinibe, a Tabela 21 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 21 Cortes (2013-2018): Causas de descontinuação do tratamento em 2 e 5 anos

Motivo de descontinuação	Tempo	LMC-FC (n=270)	LMC-FA (n=85)	LMC-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 22.

Tabela 22 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

4.2.1.10. Ensaio PACE: Conclusão

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 G ou portadores da mutação T315I.

Desde a primeira publicação (2013), 56% dos pacientes com LMC-FC haviam atingido o desfecho primário de RCP 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 G no cenário da 2ª linha de tratamento. Em estudos envolvendo pacientes com LMC-FC que receberam um ITQ após resistência ou intolerância ao imatinibe, apenas 57% alcançaram RCP com dasatinibe e 87% mantiveram essa resposta por 2 anos; com o nilotinibe, somente 51% atingiram RCP, 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-FC atingindo RM^{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-FA avançadas, as respostas iniciais foram rápidas e suas durações foram semelhantes às observadas com os ITQs de 2ª G (com o uso de bosutinibe ou nilotinibe na LMC-FA, obtém-se 65% e 77% de manutenção da RCP em 12 meses, respectivamente; na LMC-CB, as medianas de duração de RCP foram de 4 a 10 meses com dasatinibe e 7 meses com bosutinibe).

Em pacientes com LMC-FC, 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, suspensão 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-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-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.

4.2.2. 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

* Dauxfils J *et al*. Association between BCR::ABL1 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*)

anos de duração do ensaio PACE, envolvendo 449 pacientes (vide item 4.2.1).

Para esta finalidade, foi contratada uma empresa especializada nesse tipo de análise (*ACI 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-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-FC são apresentadas na Tabela 23.

Tabela 23 Januzzi (2022) PACE: Taxas de EAOs em pacientes com LMC-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-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.

* <https://www.aciclinical.com/>

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 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.

4.2.3. 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*⁸⁵

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-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:

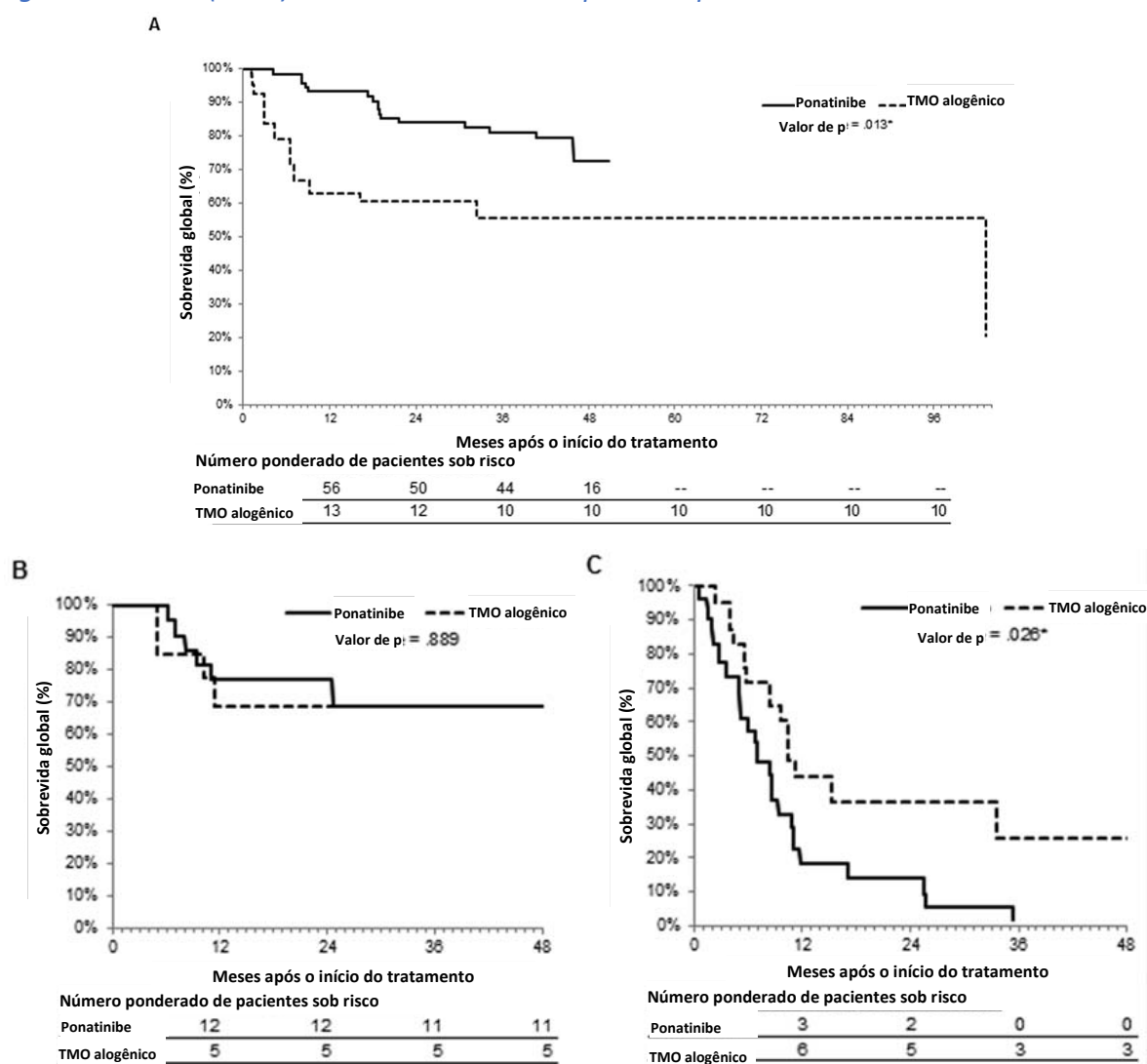
- SG em 24 meses: 84% vs 60,5%; $p=0,004$;
- SG em 48 meses: 72,7% vs 55,8%; $p=0,013$).

Em pacientes com LMC-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-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; IC 95% 1,08 - 4,82; $p=0,030$).

* Nicolini FE, *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR::ABL1 mutated leukemias. *Blood*. 2011;118:5697-5700 (a referência não está incluída na bibliografia por ser um *apud*)

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



Obs.: A = pacientes com LMC-FC; B = pacientes com LMC-FA; C = pacientes com LMC-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-FC, portadores da mutação T315I, obtêm SG significativamente maior com o tratamento baseado em de ponatinibe do que no TMO allogênico. No entanto, o oposto foi observado nos pacientes com LMC-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-FC com mutação T315I o ponatinibe em monoterapia é uma alternativa valiosa em substituição ao TMO.

4.2.4. 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*⁸⁶

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 24) com idade média de 55,7 (35,7 – 71,8) anos. Na 1ª linha, 8 pacientes haviam sido tratados com ITQs de 2ª G (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 G (3 com dasatinibe e 1 com nilotinibe) mudaram para ponatinibe por resistência primária, enquanto 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 RMP³ como melhor resposta, enquanto 4 pacientes (40%) alcançaram RMP⁴. 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 25 confirmam a atividade do ponatinibe após a falha com apenas um ITQ que, na maioria dos casos, era de 2ª G 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 24 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::ABL1/ABL < 0,1%; RM⁴ = razão BCR::ABL1/ABL < 0,01%; RP = resistência primária; RS = resistência secundária; FC → CB = progressão da Fase Crônica para crise blástica

4.2.5. 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 G após falha de pelo menos um desses últimos agentes em pacientes com LMC-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 G. 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 RCP e RCC.

Os tratamentos que serviram de comparadores foram os ITQs de 2ª G bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe, como é apresentado na Tabela 25.

Tabela 25 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 RCP
Nicolini (2009)	Nilotinibe (400 mg BID)	Fase III braço único	% Pacientes atingindo RHC, RCP 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 RCP
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 RCP, RCC e RMP
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; RCP = Resposta Citogenética Principal; RMP = Resposta Molecular Principal; 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 em cinco ensaios de braço único e sete estudos observacionais. Nenhum ECR foi identificado. Todos os estudos relataram o uso de ITQs de 2^a G como 3^a linha ou posterior. Nenhum estudo de tratamento em 2^a linha foi identificado. Todos os estudos relataram RCC e sete relataram RCP.

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 RCP após falha de pelo menos um ITQ de 2^a G, quando relatada, é mostrada na Tabela 26. Percebe-se que o ponatinibe oferece uma probabilidade de resposta nominalmente mais alta em termos de RCC e RCP, embora vários estudos examinados tenham tamanhos de amostra pequenos e com amplos intervalos de confiança.

Tabela 26 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 (%)	
				RCP	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; RCP = Resposta Citogenética Principal; 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.

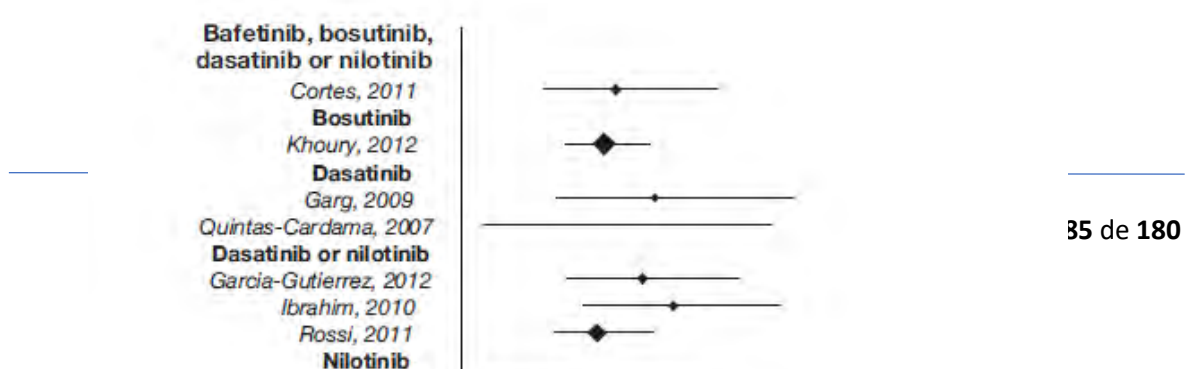
^c N=68 relatando apenas pacientes com FC, o que é diferente do N=82 publicado, mas relevante para este grupo de pacientes apenas com FC; todas as RCC ocorreram na população com FC.

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 G variaram de 22% a 26%, como pode ser visto na Tabela 27. A probabilidade de atingir RCC com ponatinibe foi estimada em mais do que o dobro, em 60%. A probabilidade estimada de RCP também foi substancialmente maior com o ponatinibe em relação aos ITQs de 2ª G.

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

Figura 10 Lipton (2015): Forest plot para a RCC ao tratamento da LMC-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 RCP.

Tabela 27 Lipton (2015): Respostas a opções de tratamento na LMC pós-ITQs de 2ª G

Tratamento	Probabilidade de resposta (RCC)	Probabilidade de resposta (RCP)
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 T315I^b		
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; RCP, Resposta Citogenética Principal; 2ª G - 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 G (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 G.

4.2.6. 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-FC resistentes ou intolerantes a imatinibe, dasatinibe e nilotinibe. O objetivo primário do estudo foi de estimar taxa de RCP 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^{40,68}

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 RCP 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 RCP em três e seis meses, com resposta duradora até o final do acompanhamento. Em 12 meses, 1 paciente atingiu RM, 2 pacientes alcançaram RMP, 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 RMP^{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 28.

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-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 28 Sanford (2015): Características basais dos pacientes e respostas ao tratamento

Nº.	Características basais					Resposta citogenética em 6 meses	Última resposta		Follow-up (meses)
	Status da doença	Meses após diagnóstico / último ITQ aplicado	Citogenética	Molecular ^{EI}	Resistência a mutações		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: EI = escala internacional; FC = Fase Crônica; RHC = resposta hematológica completa; RCC = resposta citogenética completa; RCP = resposta citogenética parcial; RMC = resposta molecular completa; Im = imatinibe; Das = dasatinibe.

4.2.7. 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 RCP em 12 meses para pacientes com LMC-FC e RHM em qualquer momento nos 6 primeiros meses, para pacientes com doença acelerada (LMC-FA / CB e LLA Ph+ (Fase 2). Os desfechos secundários foram RHC, RMP, 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-FC e 11 no grupo em FA).

O estudo dividiu os pacientes em dois grupos: LMC-FC (17 pacientes), e LMC-FA 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).

4.2.7.1. Tojo (2017): *Desfechos de eficácia*

A RCP foi atingida por 11 pacientes (65%) com LMC-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-FC e 7 de 11 em fases avançadas. Os outros desfechos secundários podem ser vistos na Tabela 29.

Tabela 29 Tojo (2017): Resultados em 12 meses para as respostas citogenética, hematológica e molecular

Resposta, n (%)	LMC – FC (n=17)	LMC – fases avançadas (n=18)
RCP	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 RCP 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)

RMP – 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; RCP =, Resposta Citogenética Principal; RCP = resposta citogenética parcial; RHC = resposta hematológica completa; RHM = resposta hematológica maior; RMP = Resposta Molecular Principal; RM^{4/4,5/5} = resposta molecular com redução em-log 4, 4,5 e 5

Para os pacientes com LMC-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-FC

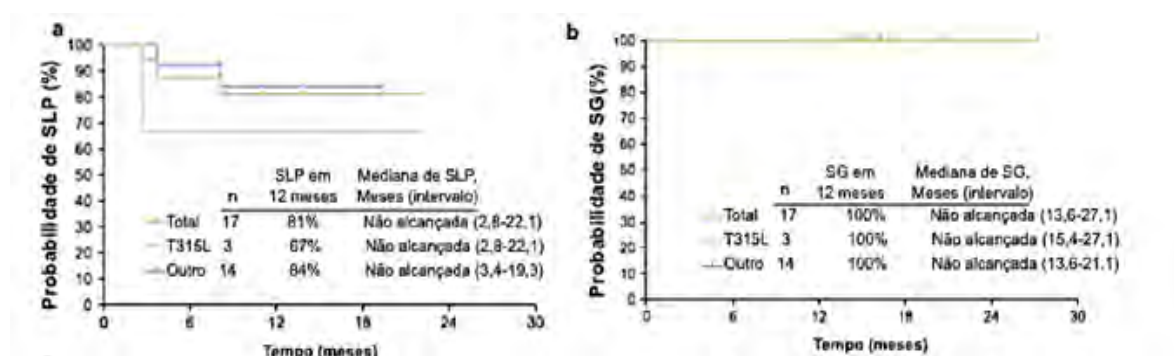
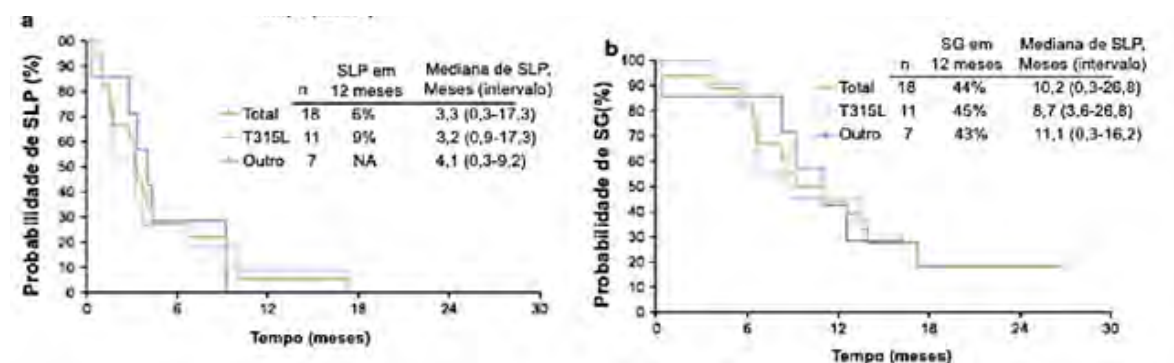


Figura 12 Tojo (2017): Resultados de SLP (a) e SG (b) na LMC-FA e CB



4.2.7.2. Tojo (2017): Desfechos de segurança

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-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-FC.

Ao longo do estudo, nenhuma morte ocorreu no grupo de pacientes com LMC-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.

4.2.8. 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 RMP, respectivamente. O tempo médio de SG de todos os 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 30.

Tabela 30 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)

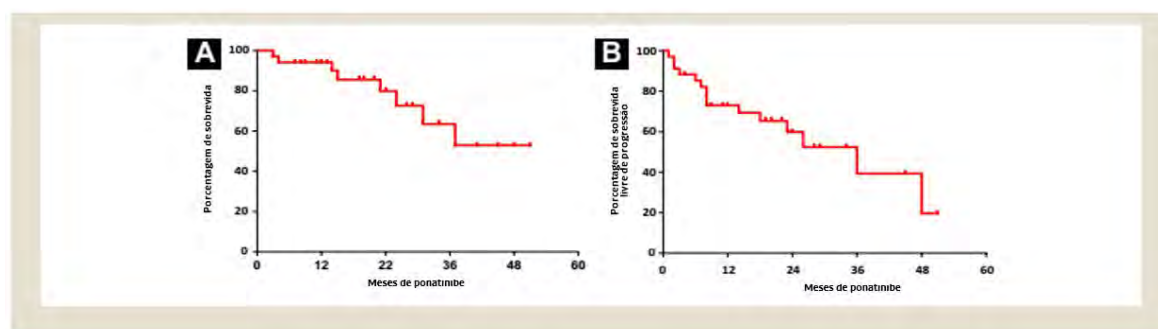
Dados apresentados como mediana e intervalo, n (%), ou n/total válido (%)

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

4.2.9. 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*⁶⁶

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-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 31.

Tabela 31 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 32.

Tabela 32 Heiblig (2018): Fatores que influenciam os efeitos do ponatinibe

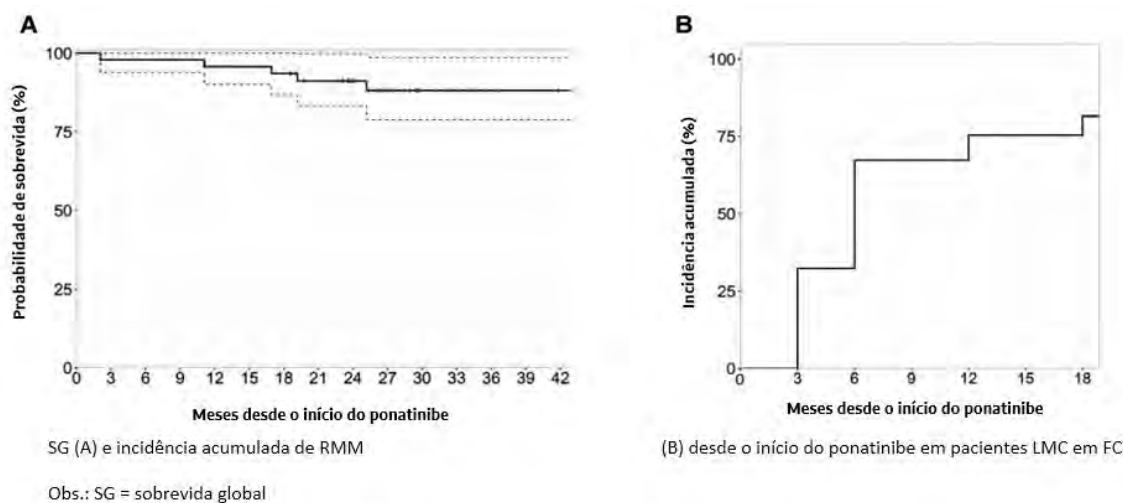
	Fase crônica (n = 48)	Fase acelerada (n = 6)	Crise blástica (n = 8)
Uso prévio de ITQ antes do início do ponatinibe (%)			
≥ 2 ITQs	13/48 (27,1%)	3/6 (50%)	3/8 (37,5%)
≥ 3 ITQs	32/48 (66,7%)	3/6 (50%)	5/8 (62,5%)
Sem exposição ao nilotinibe	9/48 (18,75%)	2/6 (33,3%)	1/8 (12,5%)
Mutações antes do início do ponatinibe (%)			
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%)
Mediana de follow-up desde o diagnóstico, meses (intervalo)	102,5 (27-230)	40,1 (16,2-127,2)	44 (10-152)
Comorbidades identificadas antes do início do ponatinibe			
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 ITQs (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-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 RMP 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 RMP



Entre os pacientes com LMC-FA ou em CB, 33% e 12,5% atingiram ao menos a RMP 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-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.

4.2.10. 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-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%)
- RMP 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 33.

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 33 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) RM 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; RCP = Resposta Citogenética Principal; RM = resposta molecular (Log)

4.2.11. 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 colesterol¹²⁰

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 SCORE⁸⁷ 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.

Esses 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%)⁸⁸

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

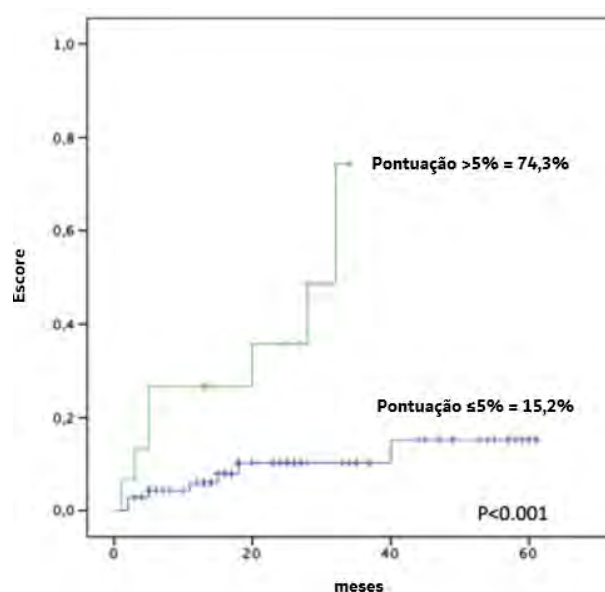
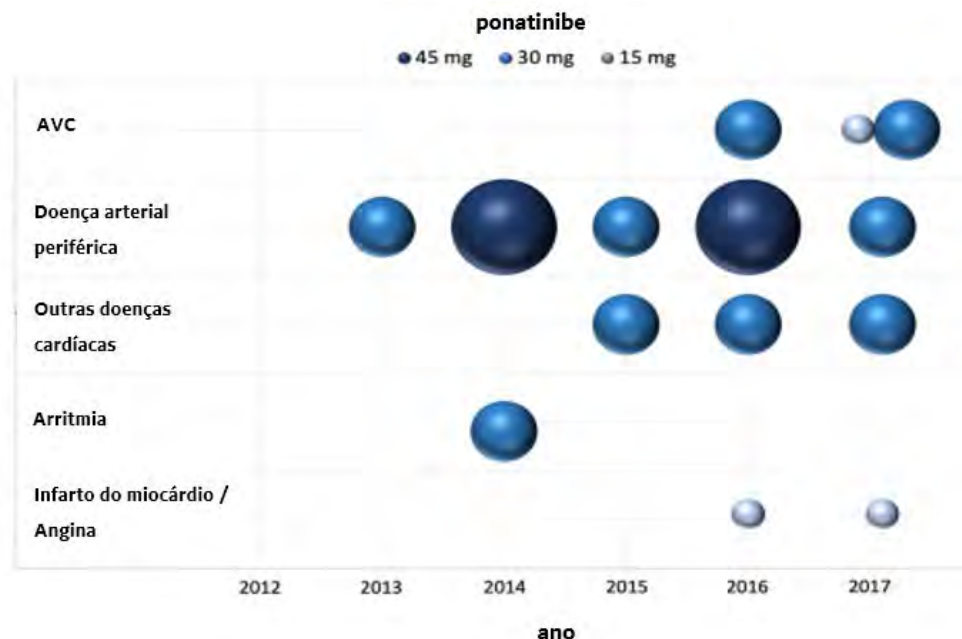


Figura 16 Caocci (2018): Representação de 14 EAOs em função da dose de ponatinibe



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

4.2.12. 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*⁷⁸

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 linfocítica 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 RMP 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 34. Entre os pacientes com LMC, 30 estavam em FC, 1 em FA, 1 em CB mieloide e 1 em CB linfóide. 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 34 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%)
Linhas anteriores de ITQs, n (%)			
1 ITQ	4 (8%)	3 (9%)	1 (6%)
2 ITQs	23 (46%)	12 (36%)	11 (65%)
≥3 ITQs	23 (46%)	18 (55%)	5 (29%)
Presença de mutações, n (%)			
T315I	12 (24%)	6 (18%)	6 (35%)
Outras	10 (20%)	5 (15%)	5 (29%) ^a
Não determinado	3 (6%)	3 (9%)	-
Histórico médico, n (%)			
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 tirosinoquinase; DP = desvio padrão; N = número total de pacientes; n = número de pacientes nas respectivas categorias

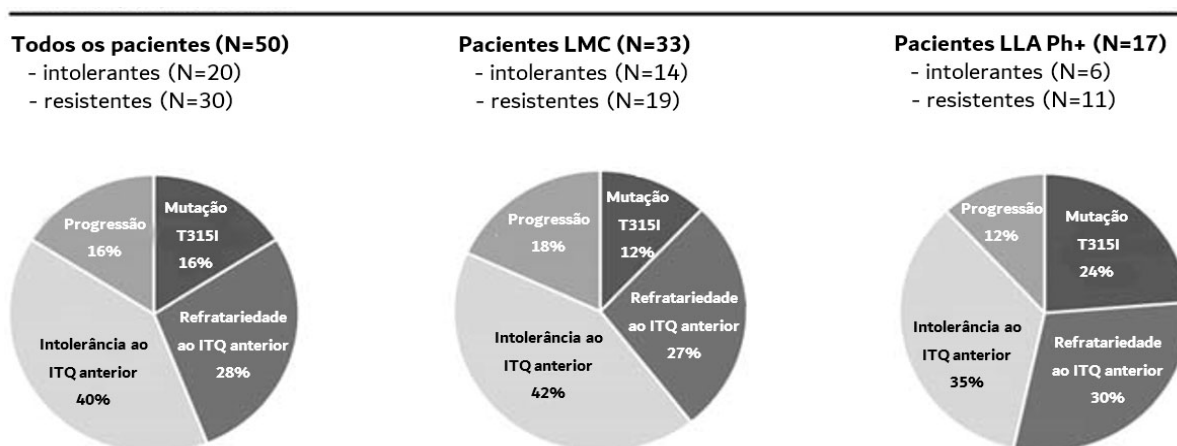
^a No total, havia 10 pacientes LLA Ph+ com mutações. Um paciente apresentava uma mutação T315I e outra mutação.

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

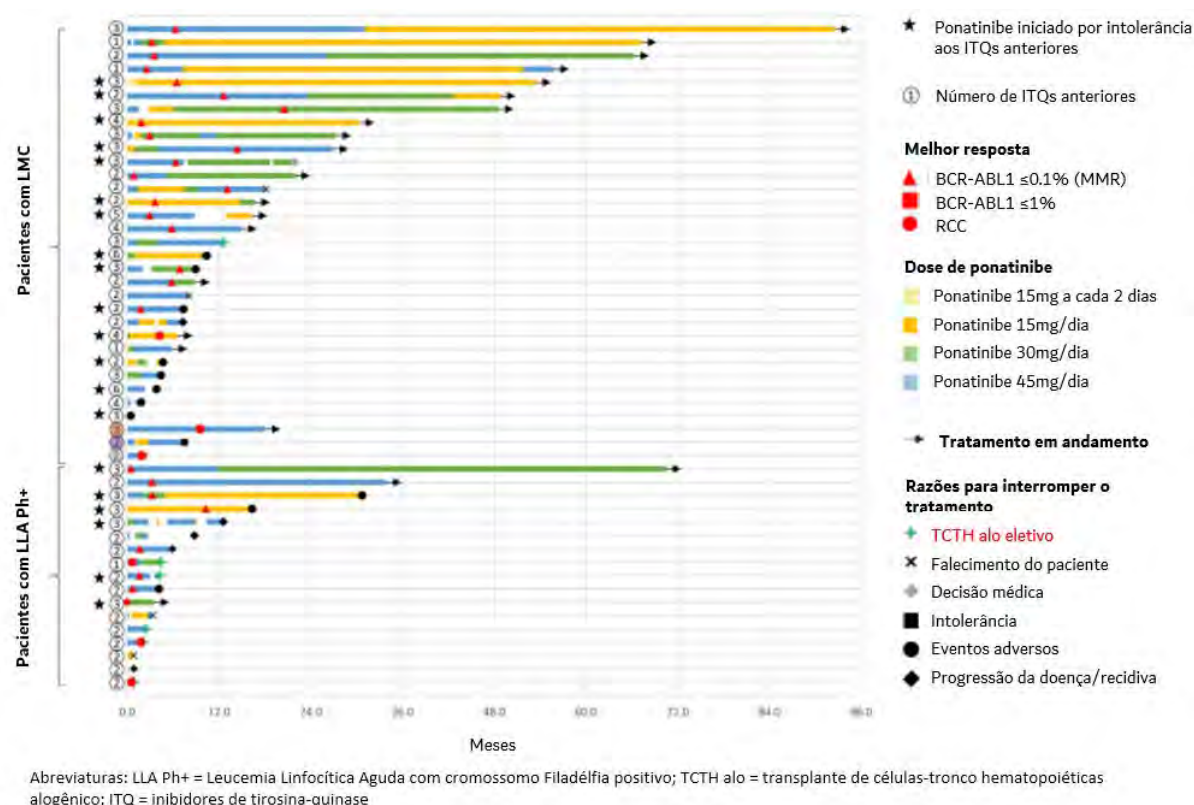
Ph+. Essas características detalhadas do tratamento estão demonstradas na Figura 19.

4.2.12.1. Devos (2021): Desfechos de eficácia

A RMP foi alcançada como a 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 RMP. 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 RMP 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 RMP 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-FA ou CB, não mostrou nenhuma diferença na porcentagem de pacientes com LMC que iniciaram o ponatinibe devido à intolerância e que alcançaram RMP como melhor resposta em comparação com aqueles que não mostraram intolerância com RMP 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 35.

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

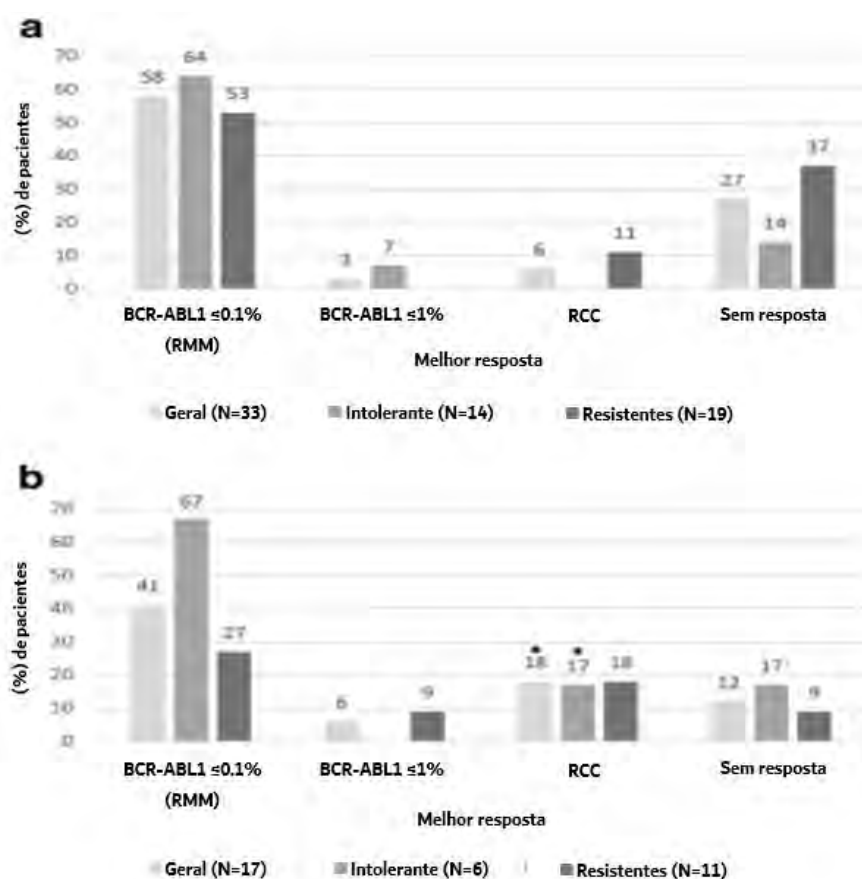
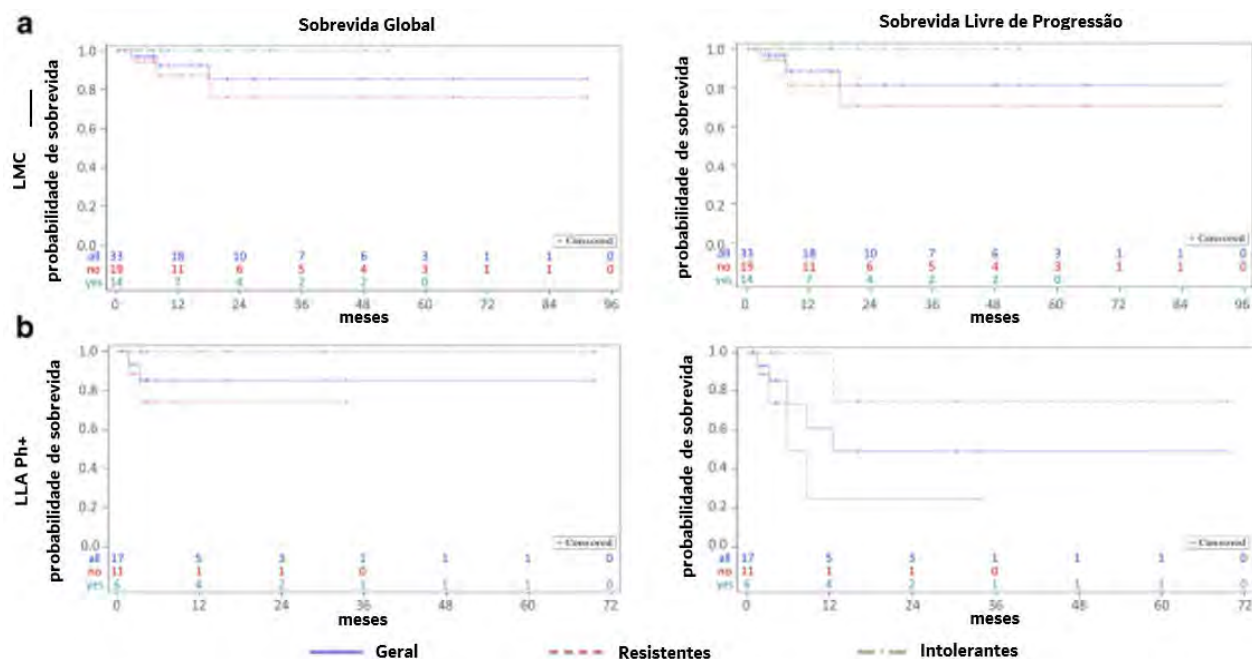


Figura 21 Devos (2021): Curvas Kaplan-Meier para SG e SLP em LMC (a) e LLA Ph+ (b)



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

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 a 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.

Tabela 35 Devos (2021): Causas e efeitos para mudanças de doses de ponatinibe

	Todos N = 50	Pacientes LMC N = 33	Pacientes LLA Ph+ N = 17
Alterações do tratamento, n (%)			
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)
Razões para redução/interrupção da dose, n' (%)			
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)
Razões para o aumento da dose, n' (%)			
Nenhuma ou baixa resposta, n (%)	11 (46)	10 (53)	1 (20)
Boa tolerância ao tratamento, n (%)	13 (54)	9 (47)	4 (80)
Razões para término do tratamento, n' (%)			
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)

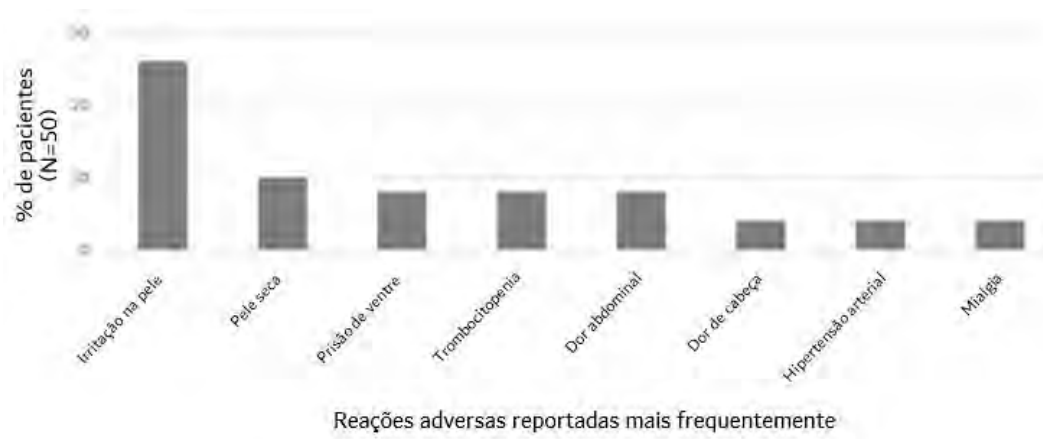
Abreviaturas: N = número total de pacientes; n': número total de alterações do tratamento (aumento da dose, diminuição/interrupção ou término do tratamento); n (%): número (porcentagem) de pacientes nas respectivas categorias

^a Inclui 5 mortes registradas

4.2.12.2. Devos (2021): Desfechos 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+.

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. RMP foram observadas como a melhor resposta na maioria dos pacientes com LMC e em grande parte com LLA Ph+.

Os registros 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

4.2.13. 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*⁷⁹

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 com LMC-FC que foram tratados com ponatinibe em centros franceses envolvidos na Fase 2 do ensaio PACE, concluído em 2016. Foram obtidos os dados clínicos sobre o uso de ponatinibe

* Ambispectivo significa retrospectivo e prospectivo

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.

Na França, 55 pacientes com LMC-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 ($\pm$ 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.* ⁵ nos pacientes com LMC-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 ateroma e história de doença vascular periférica.

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.

4.2.13.1. Etienne (2021): Desfechos de eficácia

Conforme pode ser visto na Tabela 36, 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 RMP (19,1%), 3 RM4 (resposta molecular de 4 log) (14,3%), 3 RM5 (14,3%), 2 RCP (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 RCP (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 36 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
RMP	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)
RCP	3 (14,3)	2 (9,5)	4 (19,15)
RCC (incluído na RCP)	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+; RCP (Resposta Citogenética Principal) = 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; RCP = Resposta Citogenética Principal; RHC = Resposta Hematológica Completa; RM⁵ = 5 logs de resposta molecular; RM⁴ = 4 logs de resposta molecular; RMP = Resposta Molecular Principal

4.2.13.2. Etienne (2021): Desfechos 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.

4.2.14. 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 ⁶ (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-FC.

Entre agosto de 2015 e maio de 2019 foram recrutados 283 pacientes com LMC-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^{El} 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^{El} 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^{El} 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} $\leq 1\%$, 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 G). 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 37.

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 37 Cortes (2021): Características basais dos pacientes avaliados

Características	Coortes por dose de ponatinibe		
	45mg (n = 94)	30mg (n = 94)	15mg (n = 94)
Idade em anos, mediana (intervalo)	46 (19-81)	51 (21-77)	49 (18-81)
Gênero masculino, n (%)	50 (53)	38 (40)	53 (56)
ECOG PS escores 0 ou 1, n (%)	93 (99)	93 (99)	94 (100)
Tempo desde o diagnóstico, mediana(anos)	5,5 (1-21)	5,1 (1-29)	5,7 (1-22)
Pacientes com fatores de risco cardiovascular, n (%)			
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)
Fumantes ou ex-fumantes, n (%)	29 (31)	37 (39)	33 (35)
IMC em Kg/m ² , mediana (intervalo)	27 (17-45)	26 (17-49)	26 (18-49)
Número prévio de ITQs, n (%)			
1	1 (1)	1 (1)	4 (4)
2	43 (46)	37 (39)	42 (45)
≥3	50 (53)	56 (60)	48 (51)
Mutação BCR::ABL1, n (%)			
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; 2ª G = segunda geração;

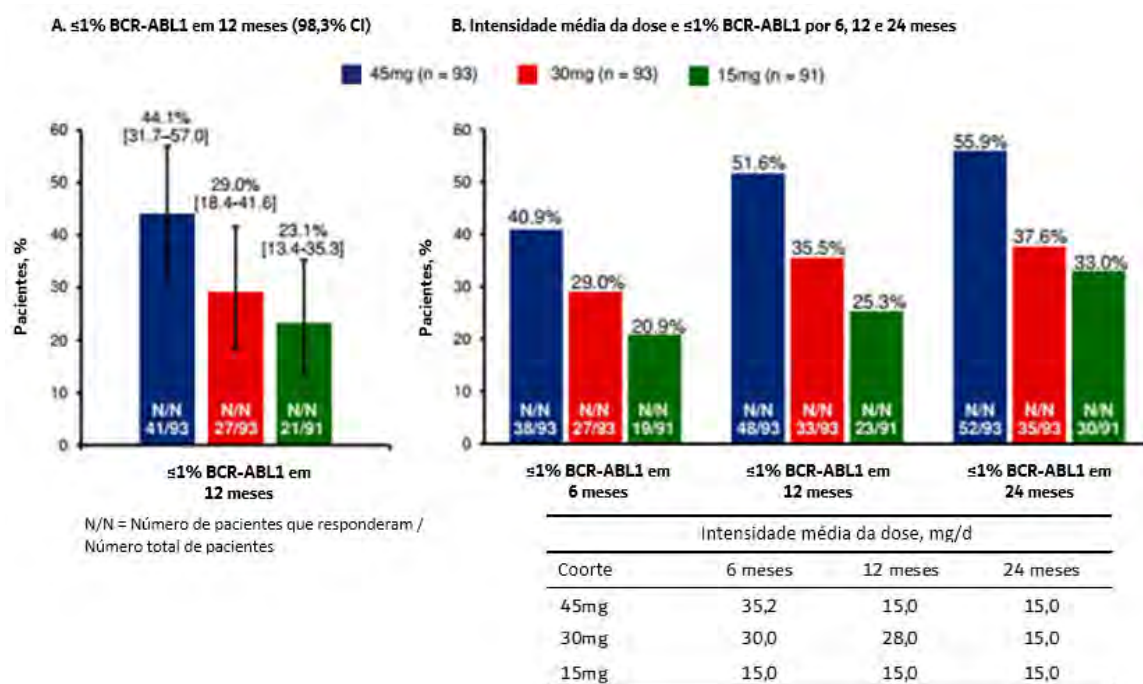
ECOG PS = status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; IMC = Índice de Massa Corporal; ITQ = inibidor de tirosina-quinase; El = escore internacional.

4.2.14.1. Cortes (2021): Desfechos 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 mais bem visualizados na Figura 23.

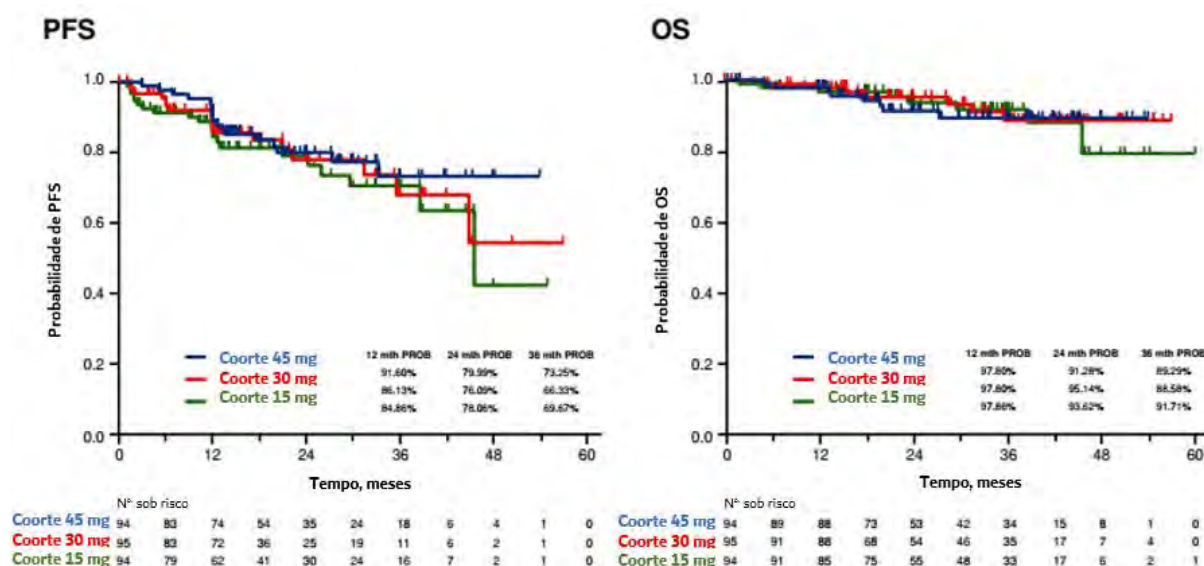
Figura 23 Cortes (2021): Respostas ao tratamento com diferentes doses do ponatinibe



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



4.2.14.2. Cortes (2021): Desfechos 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.

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.

4.3. Estudos complementares adicionados após a revisão sistemática

Neste capítulo, adicionaremos três estudos que foram publicados após a conclusão da revisão sistemática que foi elaborada para a primeira submissão (2020). Esses estudos acrescentam informações importantes e respondem a algumas das questões que ainda pareciam estar gerando dúvidas aos eméritos membros da CONITEC.

4.3.1. Jabbour EJ *et al.* (2023) – *Am J Hematol.* (artigo peer-reviewed)

*The outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with third-line BCR::ABL1 tyrosine kinase inhibitors*⁷

Este recente artigo foi incluído como um complemento extra-revisão sistemática, por ter sido publicado após o fechamento do período da primeira submissão (em 2020).

O objetivo deste estudo foi avaliar desfechos em pacientes com LMC-FC que, após apresentar falha ao tratamento com ITQs de 2ª G, foram subsequentemente tratados com ponatinibe ou novamente com ITQ-2ª G.

Para realizar este estudo, os pesquisadores efetuaram uma análise retrospectiva de dados de pacientes com LMC-FC tratados com ITQ de 3ª G na sua própria instituição (*The University of Texas MD Anderson Cancer Center*) linha em nossa instituição e de dados dos ensaios clínicos PACE e OPTIC.

As posologias empregadas de cada medicamento foram: ponatinibe de 15 até 45 mg/dia, imatinibe 400 mg/dia, nilotinibe 800 mg/dia (400 mg duas vezes ao dia), dasatinibe 100 mg/dia e bosutinibe de 300 até 500 mg/dia. Pacientes com mutações ABL1 T315I foram excluídos do estudo, dada a resistência natural desta mutação a outros ITQs que não o ponatinibe.

As respostas foram relatadas de acordo com as diretrizes europeias da *LeukemiaNet*. As definições da interpretação dos níveis de transcrição do gene BCR::ABL1^{El} foram: ≤10% = RCP (Resposta Citogenética Principal); ≤1% = RCC (Resposta Citogenética Completa); ≤0,1% = RMP (Resposta Molecular Principal); ≤0,01% = RM4 (Resposta Molecular-log 4); e ≤0,0032% = MR4,5 (Resposta Molecular-log 4,5). A alteração logarítmica relativa do BCR::ABL1 foi avaliada desde o início até a melhor resposta entre os pacientes avaliáveis, dada a diferença no status de resposta basal entre os grupos.

A SLP (sobrevida livre de progressão) foi definida desde o início da terapia de 3ª linha até o momento em que se observou interrupção da RCP, ou progressão para FA / CB, ou morte por qualquer causa, ou ainda a data da última consulta. A SG (sobrevida global) foi definida como o tempo decorrido desde o início da terapia de 3ª linha até a morte por qualquer causa ou a data da última consulta.

Este estudo incluiu dados de 354 pacientes, sendo 204 (58%) oriundos do *MD Anderson Cancer Center*, 63 (18%) vindos do ensaio PACE e 87 (24%) vindos do estudo OPTIC, tratados entre junho de 2005 e julho de 2019. Antes do pareamento por escores de propensão, foram identificados 173 pacientes (49%) tratados com ITQ-2ª G (dasatinibe em 69 pacientes [19%], nilotinibe em 64 pacientes [18%] e bosutinibe em 40 pacientes [11%]) e 181 pacientes (51%) tratados com ponatinibe. As características dos pacientes são apresentadas na Tabela 38.

Tabela 38 Jabbour (2022): Características dos pacientes incluídos no estudo

Parâmetros	Antes do pareamento			Após o pareamento		
	ITQ-2ª G N = 173	Ponatinibe N = 181	p	ITQ-2ª G N = 96	Ponatinibe N = 96	p
Idade, anos	54 [22–84]	53 [18–87]	0,153	49 [22–84]	52 [28–87]	0,831
Sexo feminino	91 (53)	105 (58)	0,359	55 (60)	47 (51)	0,299
Raça branca	133 (79)	142 (85)	0,173	73 (79)	74 (80)	1,000
Índice de massa corporal, kg/m ²	29 [16,5–68,9]	27 [16,0–52,8]	0,075	27 [16,5–68,9]	28 [16,0–52,8]	0,124
Contagem de leucócitos, 10 ⁹ /L	6,9 [2,0–180,5]	6,9 [1,8–215,8]	0,577	7,0 [2,0–180,5]	6,6 [1,8–215,8]	0,866
Comorbidades, número de pacientes (%)						
Hipertensão	54 (31)	72 (40)	0,116	35 (38)	39 (42)	0,652
Hiperlipidemia	25 (15)	48 (27)	0,007	17 (19)	15 (16)	0,846
Diabetes mellitus	25 (15)	17 (9)	0,191	14 (15)	12 (13)	0,832
Doença CV isquêmica	15 (9)	19 (11)	0,687	10 (11)	8 (9)	0,804
Doença CV não isquêmica	18 (10)	41 (23)	0,003	12 (13)	15 (16)	0,677
Obesidade	38 (22)	43 (24)	0,784	21 (23)	24 (26)	0,732
Tromboembolismo venoso	4 (2)	8 (4)	0,423	3 (3)	4 (4)	1,000
Terapia prévia com ITQs, número de pacientes (%)						
Imatinibe	157 (91)	156 (86)	0,240	98 (90)	96 (88)	0,829
Dasatinibe	77 (45)	79 (44)	0,955	59 (54)	61 (56)	0,892
Nilotinibe	75 (43)	86 (48)	0,497	50 (46)	52 (48)	0,892
Bosutinibe	18 (10)	17 (9)	0,888	11 (10)	7 (6)	0,460

Duração total do tratamento anterior com ITQs, número de pacientes (%)						
<5 anos	83 (48)	100 (56)	0,007	49 (53)	50 (54)	0,835
5–10 anos	65 (38)	41 (23)		25 (27)	27 (29)	
>10 anos	25 (15)	39 (22)		18 (20)	15 (16)	
Melhor resposta prévia durante a terapia com ITQs na 1ª e na 2ª linha, número de pacientes (%)						
RCP ou menos	60 (45)	131 (81)	<0,001	50 (54)	49 (53)	0,691
RMP ou mais profunda	73 (55)	30 (19)		30 (33)	27 (29)	
Desconhecido	40 (23)	20 (11)		12 (13)	16 (17)	

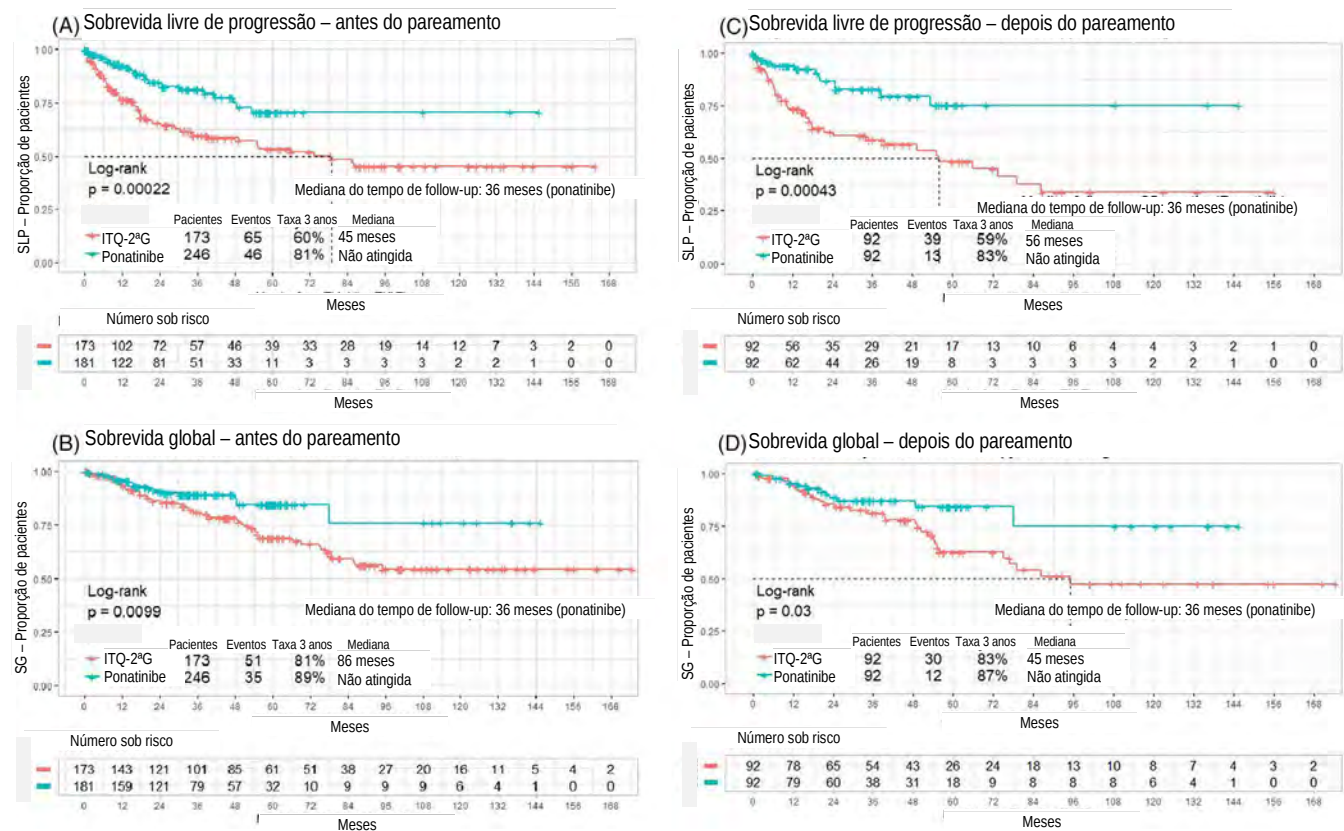
Legendas: CV = cardiovascular; ITQ = inibidor de tirosinoquinase; ITQ-2ª G = ITQs de 2ª G; RCP = Resposta Citogenética Principal; RMP = Resposta Molecular Principal

Na linha de base do estudo, os pacientes tratados com ponatinibe apresentavam taxas mais altas de fatores de risco cardiovascular em relação aos que utilizaram ITQ-2ª G (hipertensão: 40% versus 31%, $p = 0,12$; hiperlipidemia: 27% versus 15%, $p = 0,007$; doença cardiovascular não isquêmica: 23% versus 10%, $p = 0,003$) e maior carga de doença (níveis de transcrição BCR::ABL1^{EI} >1% em 94% dos pacientes versus 55%; $p < 0,001$). A mediana dos níveis de BCR::ABL1^{EI} foi menor no grupo ITQ-2ª G em comparação com o grupo ponatinibe (4,3% vs. 21,8%; $p < 0,001$).

O pareamento por escores de propensão identificou 96 pacientes em cada grupo sem diferenças basais significativas, em particular no que diz respeito à idade e à frequência de fatores de risco cardiovascular. No entanto, os pacientes do grupo ponatinibe apresentaram uma carga de doença mais elevada em comparação com os do grupo ITQ-2ª G. No grupo ponatinibe, 83 pacientes (92%) apresentaram nível BCR::ABL1^{EI} >1% em comparação com 37 pacientes (68%) no grupo ITQ-2ª G; 57 pacientes (63%) e 24 pacientes (44%) apresentaram BCR::ABL1^{EI} > 10%, respectivamente. Oito pacientes (9%) no grupo ponatinibe apresentaram nível BCR::ABL1^{EI} ≤1% em comparação com 17 pacientes (32%) no grupo ITQ-2ª G ($p = 0,005$).

Os resultados obtidos mostram expressiva superioridade do ponatinibe sobre os ITQ-2ª G no tratamento da LMC-FC após falha em um tratamento de 2ª linha, particularmente quando avaliados em relação aos grupos pareados. A Figura 25 mostra esse benefício em relação a dois desfechos essenciais na avaliação de antineoplásicos, sendo um deles a sobrevida global.

Figura 25 Jabbour (2022): Gráficos de Kaplan-Meier para SLP e SG comparando ponatinibe vs ITQ-2ªG na LMC-FC



Legendas: ITQ-2ª G = inibidores de tirosinoquinase de 2ª G; SG = Sobrevida Global; SLP = Sobrevida Livre de Progressão

Conforme pode ser observado na Figura 25, após o pareamento por escores de propensão, a taxa de SLP em 3 anos foi de 83% com ponatinibe vs 59% com ITQ-2ª G ($p < 0,001$). As taxas de SG em 3 anos foram de 87% versus 83% ($p = 0,03$), respectivamente.

Os pesquisadores realizaram análises de sobrevida restritas a pacientes com nível de BCR::ABL1^{El} acima de 1% em ambos os grupos, o que confirmou ainda mais a sobrevida superior com ponatinibe em comparação com ITQ-2ª G. Sem realizar o pareamento, em 3 anos de tratamento a taxa de SLP em 3 anos foi de 81% com ponatinibe vs 51% com ITQ-2ª G ($p < 0,001$) e a taxa de SG foi de 89% vs 80% ($p = 0,013$), respectivamente. Após o pareamento, em 3 anos a taxa de SLP foi de 83% com ponatinibe vs 44% com ITQ-2ª G ($p < 0,001$) e a taxa de SG foi de 88% vs 80% ($p = 0,023$), respectivamente. Em uma análise multivariada, uma maior porcentagem de blastos no sangue periférico (HR = 1,61; IC95% 1,21 a 2,13; $p < 0,001$) foi independentemente associada a pior sobrevida, enquanto a terapia com ponatinibe foi um fator prognóstico independente associado a melhor sobrevida (HR = 0,39; IC95% 0,20 a 0,77; $p = 0,007$).

Usando dados antes do pareamento, uma análise de regressão de Cox multivariada mostrou que a idade avançada no início do tratamento em 3ª linha (HR = 1,02; IC95% 1,004 a 1,037; $p = 0,013$) e níveis de BCR::ABL1^{El} >10% (HR = 2,33; IC95% 1,40 a 3,87; $p = 0,001$) foram fatores prognósticos independentes associados à menor sobrevida. Na coorte não pareada de ponatinibe, foram observadas 35 mortes (19%), principalmente devido à progressão da doença (8% dos pacientes), infecções (3%), complicações associadas a transplante de células-tronco (3%), insuficiência cardíaca, câncer de cólon e insuficiência respiratória (1%); a causa da morte não foi relatada em 6 pacientes (3%).

O uso de ponatinibe em 3ª linha foi um fator independente associado à maior sobrevida (HR 0,45; IC95% 0,27 a 0,76; $p = 0,003$).

Outros indicadores de resposta ao tratamento habitualmente empregados na avaliação da eficácia ao tratamento da LMC também mostraram vantagens a favor do ponatinibe em relação aos ITQ-2ª G (Tabela 39), com uma proporção muito maior de pacientes atingindo respostas profundas na redução da carga de BCR::ABL1.

Tabela 39 Jabbour (2022): Comparação das respostas a ponatinibe vs ITQ-2ª G na redução da carga de BCR::ABL1^{El}, em escalas logarítmicas

Grau de redução	Ponatinibe (N = 173)		ITQ-2ª G (N = 128)	
	Melhor resposta	Taxa cumulativa de respostas	Melhor resposta	Taxa cumulativa de respostas
≥3-log	55 (32%)	56 (32%)	27 (21%)	27 (21%)
2-logs	34 (20%)	89 (51%)	17 (13%)	44 (34%)
1-log	18 (16%)	117 (68%)	25 (20%)	69 (54%)
< 1-log	56 (32%)	NA	59 (46%)	NA

Legenda: ITQ-2ª G = inibidores de tirosinoquinase de 2ª G; NA = não se aplica

Segundo os autores desta publicação, os resultados obtidos mostraram-se alinhados com aqueles apresentados pelo ensaio PACE, no qual as taxas de RCC foram de 65%, de RMP foram de 45% e a SG em 5 anos atingiu a taxa de 78%. Também se apresentam alinhados com o estudo OPTIC, que obteve taxas de sobrevida global superiores a 90% em 2 anos.

Na conclusão desta publicação, os autores afirmam que o ponatinibe deveria ser considerado como um padrão de tratamento na terceira linha em pacientes com LMC-FC que apresentarem falha ao tratamento com dois ITQs.

4.3.2. Abdelmagid MG *et al.* (2023), *Blood* (artigo peer-reviewed)

*Real-world experience with ponatinib therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia: impact of depth of response on survival and prior exposure to nilotinib on arterial occlusive events*²

O presente estudo também foi publicado recentemente e após a conclusão da revisão sistemática anterior. Seu conteúdo mostra, com dados de mundo real, resultados importantes a favor da eficácia e segurança do uso de ponatinibe no tratamento da LMC-FC.

Os pesquisadores realizaram um estudo retrospectivo que avaliou pacientes com LMC-FC recidivante/refratária ou ABL1 com mutação T315I. Os dados foram coletados de registros da *Mayo Clinic* (EUA), referentes ao período entre 2011 e 2022, e a seleção de casos adotou, para o diagnóstico e classificação da LMC, os critérios da *International Consensus Classification* (Arber DA *et al.*, 2022 *apud* ²).

No momento do início do tratamento com ponatinibe, a mediana de idade foi 54 anos (30 a 85, sendo 22% com ≥ 60 anos) e 51% eram mulheres. Esse grupo recebeu ponatinibe como terapia de resgate após tratamento com 3 ou mais ITQs (25% com 4 ITQs, 38% com 3 ITQs, e 27% com 2 ITQs). Os tratamentos anteriores incluíram imatinibe (87% dos pacientes), dasatinibe (83%), nilotinibe (64%) e/ou bosutinibe (45%). Nesse momento, 14% dos pacientes não haviam atingido RHC (menor nível de resposta desejado na LMC), enquanto 72% estavam nesse grau de resposta, 7% estavam em RCC e 5% em RMP, mas nenhum paciente estava em RMP* (melhor nível de resposta desejado na LMC).

No início do tratamento com ponatinibe, a mediana da dose foi de 30 mg/dia (variação, 10–45); entre 13 casos avaliáveis da mutação T315I, a mediana da dose inicial de ponatinibe foi de 45 mg (15–45). Ao longo do tratamento, 24% dos pacientes iniciaram e se mantiveram com a dose de 15 mg/dia e 33% iniciaram e foram mantidos com 45 mg/dia.

O tratamento com ponatinibe melhorou o nível de resposta em 50% dos pacientes que não haviam apresentado resposta aos tratamentos anteriores; além disso, conforme mostra a Tabela 40, o tratamento com ponatinibe também aumentou o nível da resposta em todos os outros grupos.

Tabela 40 Abdelmagid (2023): Melhores respostas após a terapia da LMC-FC com ponatinibe

* As respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares foram atribuídas de acordo com diretrizes previamente recomendadas (Jabbour E *et al.*, 2022 *apud* ²); a Resposta Hematológica Completa (RHC) foi definida por contagem e identificação normais de células sanguíneas (ausência de células mieloides imaturas, contagem de leucócitos $<10 \times 10^9/L$, basófilos $<5\%$ e contagem de plaquetas $<450 \times 10^9/L$). A Resposta Molecular Completa (RMC) foi considerada na ausência de doença residual mínima detectável (redução de >5 -log no nível de transcrição de BCR::ABL1). A Resposta Molecular Profunda (RMP) foi definida como redução de transcritos de BCR::ABL1 ao nível 4-log (RM⁴; razão BCR::ABL1/ABL1 $\leq 0,01\%$ em EI) ou 4,5-log (RM^{4.5}; $\leq 0,0032\%$), enquanto uma redução de 3-log ($\leq 0,1\%$) foi considerada Resposta Molecular Máxima (RMP) e uma redução de 2-log ($\leq 1\%$) foi considerada Resposta Citogenética Completa (RCC).

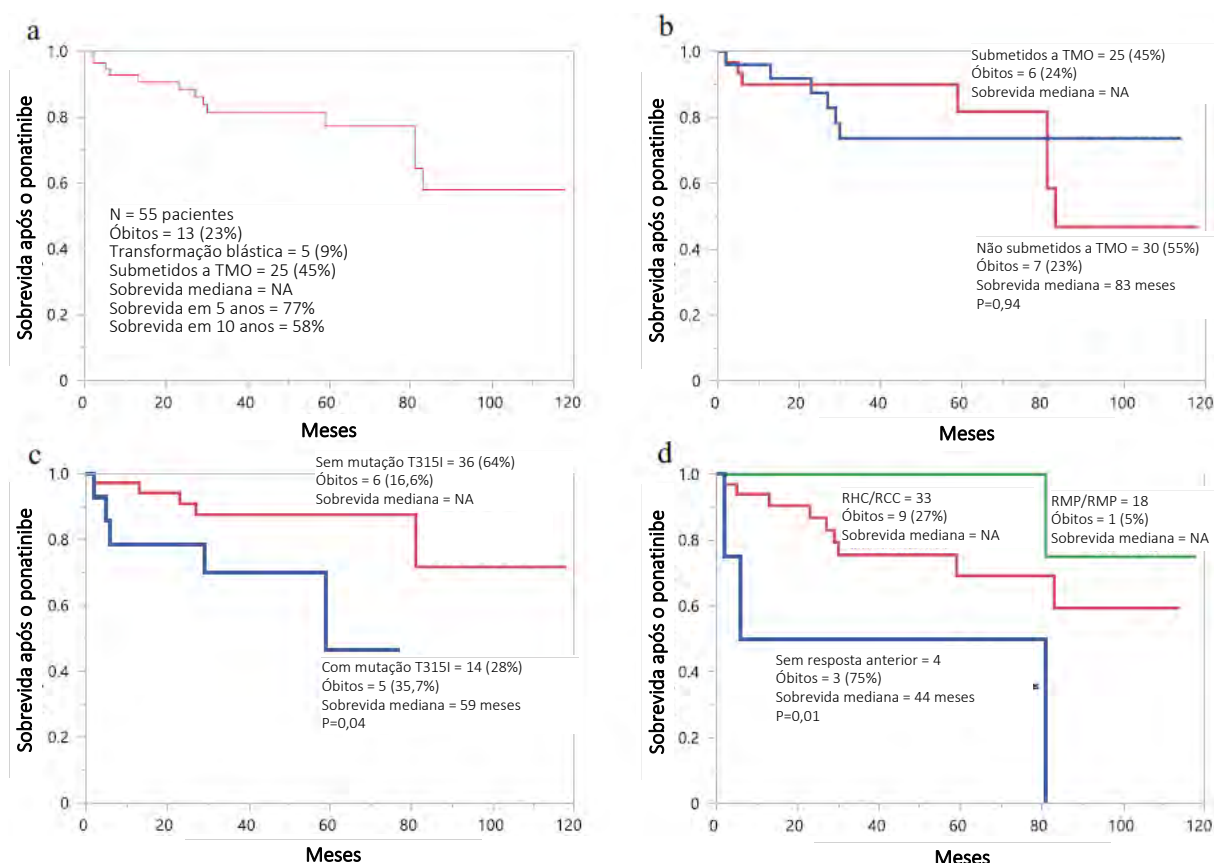
em relação à condição inicial do tratamento

Melhor resposta com o ponatinibe	Resposta anterior ao tratamento com ponatinibe			
	SR (N = 8)	RHC (N = 40)	RCC (N = 4)	RMP (N = 3)
Alcançaram RHC, n (%)	1 (12.5)	N/A	N/A	N/A
Alcançaram RCC, n (%)	1 (12.5)	3 (7)	N/A	N/A
Alcançaram RMP, n (%)	2 (25)	5 (12)	0 (0)	N/A
Alcançaram RMP, n (%)	0 (0)	5 (12)	3 (75)	2 (66)
Perderam a resposta anterior, n (%)	N/A	0 (0)	1 (25)	0 (0)

Obs.: N/A = não avaliável; RCC = Resposta Citogenética Completa; RHC = Resposta Hematológica Completa; RMP = Resposta Molecular Máxima; RMP = Resposta Molecular Profunda; SR = Sem resposta

Em um tempo de acompanhamento de 8 anos (mediana) a partir do diagnóstico e 42 meses (2 a 118 meses) a partir do início da terapia com ponatinibe, foram documentados 13 (23%) óbitos, 5 (9%) transformações blásticas e 25 (45%) pacientes submetidos a TMO.

Figura 26 Abdelmagid (2023): Gráficos de Kaplan-Meier para vários cenários de tratamento da LMC com ponatinibe



Obs.: NA = não atingida; RCC = Resposta Citogenética Completa; RHC = Resposta Hematológica Completa; RMM = Resposta Molecular Máxima; RMP = Resposta Molecular Profunda; TMO = Transplante de Medula Óssea/Células Hematopoiéticas

Para o grupo como um todo, a mediana de SG (sobrevida global) após o tratamento com

ponatinibe não foi atingida após 120 dias de *follow-up*, mas as taxas de SG em 5 e 10 anos foram de 77% e 58%, respectivamente (Figura 26-a). A Figura 26-b mostra a evolução da SG de acordo com a realização ou não de TMO ($p = 0,94$). A Figura 26-c mostra as diferenças de SG em relação à presença ou ausência da mutação T315I ABL1 ($p = 0,04$). Por último, a Figura 26-d apresenta as respostas de SG estratificadas de acordo com o estado de resposta anterior ao início do tratamento com ponatinibe ($p = 0,01$).

Na análise multivariada para a sobrevida global, foram observadas variações significativas na eficácia do ponatinibe quando os pacientes apresentavam a mutação T315I versus aqueles sem a mutação (HR 4,5; IC95% 1,2 a 17,2; $p = 0,01$) e na comparação entre os grupos que haviam respondido à terapia anterior atingindo RMM/RMP *versus* aqueles que não responderam (HR 18; IC95% 1,8 a 183,2; $p < 0,01$). A aplicação de TMO não acarretou mudanças significativas. A idade também não foi um fator influenciador para os resultados clínicos.

A mediana do tempo de tratamento em pacientes que seguiram com o ponatinibe foi de 39 meses (10 a 118) e englobou 14 pacientes (25%). O ponatinibe foi descontinuado em 41 pacientes (75%), com uma mediana de 5 meses (0 a 46); as principais razões para a descontinuação incluíram efeitos colaterais/toxicidade ($n = 25$; 60%), resposta subótima ($n = 9$; 21%), TMO pré-programada ($n = 7$; 17%) e abandono da medicação em 2 (4%).

Conforme pode ser observado na Tabela 41, este estudo de dados de mundo real mostrou uma frequência relativamente baixa de EAs emergentes do tratamento com ponatinibe, especialmente na ausência de exposição prévia ao nilotinibe; sem essa exposição, nenhum dos pacientes desenvolveu complicações cardiovasculares pós-ponatinibe, mas a incidência foi de 11% naqueles previamente expostos ao nilotinibe, o que não ocorreu com o uso prévio de outros ITQs. Os autores mencionam que seria aconselhável evitar a exposição dos pacientes ao nilotinibe como ITQ de primeira ou segunda escolha no tratamento da LMC, considerando a disponibilidade de outros fármacos com menor toxicidade vascular.

Tabela 41 Abdelmagid (2023): Frequências de eventos adversos registrados com o uso de ponatinibe e sua relação com variáveis de interesse clínico

Evento adverso	Todos os pacientes (N=55)	Idade (anos)			Uso prévio de ITQs			Uso prévio de nilotinibe	
		<60 (N=43)	≥60 (N=12)	<i>p</i>	≤2 ITQs (N=20)	3 a 4 ITQs (N=35)	<i>p</i>	Sim (n=35)	Não (N=20)
Eventos vasculares arteriais, n (%)	4 (7%)	1 (2%)	3 (25%)	0.01	1 (5%)	3 (8%)	0.6	4 (11%)	0 (0%)
Trombose arterial	1 (1.8%)	0 (0%)	1 (8%)	0.07	0 (0%)	1 (2%)	0.33	1 (3%)	0 (0%)
Angina	1 (1.8%)	0 (0%)	1 (8%)	0.07	0 (0%)	1 (2%)	0.33	1 (3%)	0 (0%)
Artéria coronária aguda	1 (1.8%)	0 (0%)	1 (8%)	0.07	0 (0%)	1 (2%)	0.33	1 (3%)	0 (0%)
Estenose da artéria carótida / acidente vascular cerebral	1 (1.8%)	1 (2%)	0 (0%)	0.48	1 (5%)	0 (0%)	0.15	1 (3%)	0 (0%)
Citopenia, n (%)	17 (30%)	12 (27%)	5 (41%)	0.37	5 (25%)	12 (34%)	0.46	12 (34%)	5 (25%)
Erupção cutânea, n (%)	11 (20%)	8 (18%)	3 (25%)	0.63	7 (35%)	4 (11%)	0.03	5 (14%)	6 (30%)
Dores musculares e articulares, n (%)	10 (18%)	6 (14%)	4 (33%)	0.14	7 (35%)	3 (8%)	0.01	6 (17%)	4 (20%)
Fadiga, n (%)	6 (11%)	3 (6%)	3 (25%)	0.10	2 (10%)	4 (11%)	0.86	3 (8%)	3 (15%)
Elevação das transaminases, n (%)	6 (11%)	5 (11%)	1 (8%)	0.73	1 (5%)	5 (14%)	0.26	3 (8%)	3 (15%)
Pancreatite, n (%)	5 (9%)	5 (11%)	0 (0%)	0.10	3 (15%)	2 (5%)	0.26	2 (5%)	3 (15%)
Cefaleia, n (%)	5 (9%)	4 (9%)	1 (8%)	0.91	3 (15%)	2 (5%)	0.26	3 (8%)	2 (10%)
Náuseas e vômitos, n (%)	5 (9%)	4 (9%)	1 (8%)	0.91	2 (10%)	3 (8%)	0.86	4 (11%)	1 (5%)
Hepatotoxicidade, n (%)	4 (7%)	4 (9%)	0 (0%)	0.15	3 (15%)	1 (2%)	0.10	1 (3%)	3 (15%)
Palpitação, n (%)	4 (7%)	2 (4%)	2 (16%)	0.19	1 (5%)	3 (8%)	0.61	3 (8%)	1 (5%)
Hipertensão, n (%)	3 (5%)	3 (6%)	0 (0%)	0.21	1 (5%)	2 (5%)	0.91	2 (5%)	1 (5%)
Redução da fração de ejeção, n (%)	2 (3%)	1 (2%)	1 (8%)	0.37	0 (0%)	2 (5%)	0.17	2 (5%)	0 (0%)
Bilirrubina elevada, n (%)	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	0.31	1 (5%)	1 (2%)	0.68	1 (3%)	1 (5%)
Amilase/lipase elevada	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	0.31	1 (5%)	1 (2%)	0.68	2 (5%)	0 (0%)
Neuropatia, n (%)	1 (1.8%)	1 (2%)	0 (0%)	0.48	0 (0%)	1 (2%)	0.33	1 (3%)	0 (0%)
Desconforto ocular, n (%)	1 (1.8%)	0 (0%)	1 (8%)	0.07	1 (5%)	0 (0%)	0.15	0 (0%)	1 (5%)
Insuficiência cardíaca congestiva, n (%)	1 (1.8%)	1 (2%)	0 (0%)	0.48	0 (0%)	1 (2%)	0.33	1 (3%)	0 (0%)
Diarreia, n (%)	1 (1.8%)	0 (0%)	1 (8%)	0.07	1 (5%)	0 (0%)	0.15	0 (0%)	1 (5%)

De acordo com os autores desta publicação, as observações deste estudo apoiam a preferência pelo uso do ponatinibe quando se verifica a falha aos ITQs em segunda linha na LMC. A prevalência de eventos adversos obstrutivos vasculares neste estudo do mundo real foi muito baixa, na ausência de tratamento prévio com nilotinibe. É possível que essa conclusão derive do uso de doses menores de ponatinibe, embora não tenha sido possível estabelecer uma correlação matemática entre a dose e a frequência desses eventos. Estas observações são consistentes com as recentes atualizações de ensaios clínicos sobre a eficácia e toxicidade a longo prazo do ponatinibe na LMC em Fase Crônica e acelerada (Kantarjian HM *et al.* 2022, *apud* ²¹).

Outra observação importante do presente estudo diz respeito à ausência de correlação significativa entre a sobrevida pós-ponatinibe e um estado de remissão acima da RHC, independentemente de o nível de resposta ter sido ou não alcançado antes ou após o tratamento com ponatinibe. Além disso, a manutenção induzida pelo ponatinibe ou a obtenção de um nível de resposta acima da RHC não pareceu depender da dose de ponatinibe administrada e foi semelhante no contexto de doses de manutenção de 15 ou 45 mg/dia. Os pesquisadores consideram essas observações praticamente relevantes em termos de tomada de decisão sobre a dose inicial de ponatinibe e se é ou não necessário aumentar a dose em busca de RMP, afirmando que preferem uma abordagem conservadora pelo uso da menor dose de ponatinibe que assegura RCC durável.

Por último, os autores abordam a utilização de bosutinibe, asciminibe e TMO na LMC-FC. O entusiasmo inicial em relação ao bosutinibe foi reduzido por sua frequente associação com diarreia e pelos resultados de um recente estudo de Fase 3 (ASCEMBL) que mostrou superioridade do asciminibe sobre o bosutinibe, tanto em termos de eficácia quanto de toxicidade (Rea D *et al.*, 2021 *apud* ²²). Além disso, a incidência de eventos adversos obstrutivos foi de 1,3% com bosutinibe e 5,1% com asciminibe. Os autores afirmam, ainda, que o asciminibe é atualmente aprovado pelo FDA para uso em LMC-FC na presença de T315I, na dose de 200 mg 2x/dia (*“ridiculamente caro”*, na opinião dos autores) ou após falha ≥ 2 ITQs (na dose de 40 mg 2x/dia ou 80 mg 1x/dia), com efeitos adversos que incluem mielossupressão, trombocitopenia e elevação da lipase (sem pancreatite) (Padala S *et al.*, 2023 *apud* ²³). Em relação ao TMO na LMC-FC, a questão não é se ele funciona, mas quando deve ser oferecido ou, em outras palavras, quando se define que tentativas adicionais de tratamento com outro ITQ aumentam a probabilidade de comprometer a elegibilidade para TMO do que oferecem ganho líquido de sobrevida (Radich J, 2023 *apud* ²⁴).

Em conclusão, os autores afirmam que, considerando a maior experiência com ponatinibe e a possibilidade de usar uma dose menor da droga, adotam o uso de ponatinibe como ITQ preferencial após falha de imatinibe e dasatinibe.

4.3.3. Atallah E *et al.* (2023) – *Therap Adv Hematol* (artigo peer-reviewed)

Therapy for patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors: a systematic literature review. ²²

Os autores deste artigo observaram que o uso de ITQs é o padrão atual de tratamento da LMC em 1ª e 2ª linha (2ª linha), mas que não há ainda consenso em relação às condutas após a falha ao tratamento em 2ª linha. Desta forma, empreenderam uma revisão sistemática para comparar a eficácia e a segurança das intervenções no tratamento da LMC-FC em pacientes que apresentaram falha na resposta ao uso de 2 ou mais ITQs em 2ª linha.

As diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *European LeukemiaNet* (ELN) recomendam o uso de ITQs de primeira geração (imatinibe) ou segunda geração (2ª G; nilotinibe, dasatinibe ou bosutinibe) como terapia inicial. Quase metade de todos os pacientes

tratados com imatinibe desenvolvem resistência ou intolerância ao tratamento e, entre eles, 30% a 40% dos pacientes tratados com ITQs de 2ª G necessitam de uma troca dentro de 5 anos após o tratamento. A continuidade do tratamento após a 2ª linha não está claramente estabelecida, pois os ITQs são frequentemente ciclados e os pacientes têm opções limitadas devido à resistência ou intolerância aos tratamentos. Ponatinibe, um ITQ de terceira geração (3ª G), é aprovado e recomendado para o tratamento de pacientes com LMC em FC, FA ou CB resistentes ou intolerantes ao uso prévio dos ITQs de 1ª e 2ª gerações. Bosutinibe, um ITQ 2ª G também é aprovado para tratar pacientes que tiveram resistência ou intolerância a ≥ 2 ITQs.

Os autores desta publicação elaboraram a revisão sistemática usando como critério de seleção da população de interesse os pacientes adultos com LMC-FC que haviam recebido ≥ 2 ITQs antes da inclusão no estudo. Estudos que avaliaram combinações de pacientes com LMC-FC e LMC-FA, ou associando pacientes tratados previamente com menos ou mais do que 2 ITQs também foram considerados para inclusão se tivessem relatado desfechos de interesse para subgrupos em que $\geq 80\%$ dos pacientes correspondessem à população-alvo. As intervenções de interesse incluíram omacetaxina, olverembatinibe, transplante alogênico de células-tronco (alo-TCT), hidroxycarbamida, radotinibe e asciminibe, bem como ITQs recomendados nas diretrizes de prática clínica da NCCN, ELN e *European Society for Medical Oncology* (ESMO), seja como monoterapia ou em combinação com outros tratamentos. Ensaios clínicos controlados e não controlados, bem como estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, foram incluídos nessa revisão. Não houve nenhuma restrição quanto à data de publicação, mas foram isoladas apenas as publicações em língua inglesa. As bases a seguir foram escrutinadas até o mês de maio de 2021: Embase, MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Além dessas fontes, também foi realizada uma busca em anais dos últimos 3 anos das principais conferências na área de oncologia e por ensaios clínicos em andamento ou concluídos que atendessem aos critérios de inclusão, mas não tivessem resultados publicados ou disponíveis publicamente, através da *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP).

Os pesquisadores planejaram coletar dados relativos aos seguintes desfechos: RMP (Resposta Molecular Principal); RCC (Resposta Citogenética Completa), tempo para atingir RMP (Resposta Molecular Principal) ou RCC (Resposta Citogenética Completa), SG (Sobrevida Global), SLP (Sobrevida Livre de Progressão), SLE (Sobrevida Livre de Eventos, incluindo perda de resposta, progressão da doença ou troca de medicamento), e EAs (Eventos Adversos, incluindo todos os eventos, eventos de graus 3-4, eventos graves, descontinuação do tratamento por EA, e óbitos relacionados ao tratamento).

Os estudos incluídos foram avaliados em relação às suas qualidades através da ferramenta *Cochrane Collaboration's Risk of Bias* e da ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para estudos de coorte.

A busca de publicações recuperou, inicialmente, 12.844 artigos, dos quais foram selecionados 75 artigos científicos completos e 44 resumos de congressos. Dos artigos completos, 38 atenderam os critérios de elegibilidade, sendo 2 ECRs (ASCEMBL e OPTIC), 13 eram ensaios clínicos de braço único e os 23 restantes eram estudos observacionais (4 prospectivos, 18 retrospectivos e 1 estudo de coorte prospectivo e retrospectivo). As evidências dos estudos identificados concentraram-se principalmente no ponatinibe (n = 11), seguido pelo bosutinibe (n = 8), nilotinibe e/ou dasatinibe (n = 8), asciminibe (n = 3), omacetaxina (n = 2) e

olverembatinibe (n = 2) e olverembatinibe (n = 2). Houve evidência limitada para PF-114* e alo-TCT, com apenas um estudo em cada. Poucos estudos (n = 11) avaliaram pacientes que receberam diferentes intervenções em um único braço (*cross-over*).

Os resultados serão apresentados com base na resposta clínica alcançada. A Tabela 42 resume os resultados para os desfechos de RCC e RMP:

- **Resposta citogenética completa (RCC):** as taxas de RCC foram relatadas em 31 estudos e variaram de 16,1% com omacetaxina até 64,8% com ponatinibe em 6 meses, e de 16,2% até 83,9% com bosutinibe em 12 meses. A mediana do tempo para atingir RCC foi relatada como 4,8 meses em um estudo de pacientes tratados com ponatinibe.
- **Resposta Molecular Principal (RMP):** este desfecho foi relatado por 35 estudos, e variou de 10,5% com omacetaxina até 66,7% com ponatinibe aos 6 meses de seguimento e foi de 14% a 35% com ponatinibe aos 12 meses de seguimento. Nos estudos incluídos, a mediana do tempo para alcançar a RMP foi de aproximadamente 3–9 meses para o asciminibe, 4–6 meses para o ponatinibe e 3,3 meses para o bosutinibe. Especificamente na população não mutada com T315I, a mediana do tempo até a RMP foi de 6 meses para o ponatinibe e de 8,8 meses para o asciminibe.

Tabela 42 Atallah 2023: Visão geral das taxas de RCC e RMP extraídos dos estudos avaliados nessa revisão

Estudo	Intervenção	N	Seguimento (meses)	RCC	RMP
Taxa de resposta					
ASSEMBL	Asciminibe	157	6	40,8	25,5
	Bosutinibe	76	6	24,2	13,2
X2101 ^a	Asciminibe	115	6	38,7 ^b	23,3 ^c
Luna <i>et al.</i>	Asciminibe	29	Mediana: 10,2	66,0	41,0
PACE ^a	Ponatinibe	203	6	24,1	19,0
PEARL	Ponatinibe	48	6	64,8	66,7
OPTIC	Ponatinibe (45–15 mg)	91	12	36,0 ^{a, d}	14,0 ^a
	Ponatinibe (30–15 mg)	90	12	29,0 ^{a, d}	20,0 ^a
	Ponatinibe (15 mg)	88	12	30,0 ^{a, d}	23,0 ^a
Cortes <i>et al.</i>	Ponatinibe	43	Mediana: 18,2	63,0	44,0
Tojo <i>et al.</i>	Ponatinibe	17	12	59,0	35,0
Khan <i>et al.</i>	Ponatinibe Bosutinibe Dasatinibe Nilotinibe Imatinibe	185	NR	59,7	8,0
Swaminathan <i>et al.</i> ^e	Ponatinibe	21	Mediana: 59,8	67,0	38,0

* PF-114 é um ITQ oral de 4ª geração

OIT1	Ponatinibe ($\geq 2^{\text{a}}$ linha)	41	6	88,6	37,5 ^f
	Ponatinibe (3 ^a linha)	14	6	–	43,8
	Ponatinibe ($\geq 4^{\text{a}}$ linha)	5	6	–	0,0
Chan <i>et al.</i>	Ponatinibe	46	Mediana: 40,8	69,6	58,7
Sasaki <i>et al.</i>	Ponatinibe	21		–	14,0
	Bosutinibe Dasatinibe Nilotinibe Imatinibe	156	Mediana: 73	–	10,0 ^g
Khoury <i>et al.</i>	Bosutinibe	119	Mediana: 28,5	18,0 ^{h, i} em 6 meses	15,0
BYOND	Bosutinibe	61	24	83,9 em 12 meses	76,4
Garcia-Gutierrez <i>et al.</i>	Bosutinibe	62	Mediana: 14,3	65,0	41,0
Tiribelli <i>et al.</i>	Bosutinibe	20	Mediana: 18	20,0	60,0
Takahashi <i>et al.</i>	Bosutinibe	10	Mediana: 31,5	60,0	40,0
Cortes <i>et al.</i>	Bosutinibe (3 ^a linha)	21	Mediana: 126	29,0	29,0
	Bosutinibe ($\geq 4^{\text{a}}$ linha)	13	Mediana: 126	15,0	15,0
Giles <i>et al.</i>	Nilotinibe	39	12	24	–
Tan <i>e col.</i>	Dasatinibe	24	12	46,2 ^j	20,8
Russo Rossi <i>et al.</i> ^a	Nilotinibe/Dasatinibe	82	Mediana: 14	17,1	15,9
Ibrahim <i>et al.</i>	Nilotinibe/Dasatinibe	26	30	32,0	21,0
Ongoren <i>et al.</i>	Nilotinibe	6	12	–	33,3
Garg <i>et al.</i>	Nilotinibe	16	Mediana: 16	31,0	13,0
	Dasatinibe	9	Mediana: 16	11,0	33,3
Ribeiro <i>et al.</i>	Nilotinibe/Dasatinibe	17	Mediana: 52	13,0	24,0
Garcia-Gutierrez <i>et al.</i>	Nilotinibe/Dasatinibe	31	Mediana: 9	30,0	44,0
CML-203 ^a	Omacetaxina	46	Mediana: 19,1	4,0	10,5 em 6 meses
Jiang <i>et al.</i>	Olverembatinibe	101	Mediana: 12,8	36,8 ^k	14,7 ^k
Turkina <i>et al.</i>	PF-114	35	NR	–	33,0 ^l
CML-202	Omacetaxina	62	6	16,1	19,2
CC201	Olverembatinibe	41	Mediana: 7,9	65,9	48,8
Devos <i>et al.</i>	Ponatinibe (15–45 mg)	33	Mediana: 15	6,0	58,0
	Ponatinibe (45 mg)	23	Mediana: 15	–	65,0
	Ponatinibe (30 mg)	4	Mediana: 15	–	0,0

	Ponatinibe (15 mg)	5	Mediana: 15	–	60,0
Gugliotta <i>et al.</i> ^a	Ponatinibe Dasatinibe Nilotinibe Imatinibe	19	48	–	47,0
Latagliata <i>et al.</i> ^a	Bosutinibe	101	12	16,2	20,9
TOPASE	Ponatinibe	103	24–48	–	53,0
Tempo de resposta (meses)					
ASCEMBL	Asciminibe	157	6	–	2,92
	Bosutinibe	76	6	–	3,29
X2101 ^a	Asciminibe	115	24	–	8,8
PEARL	Ponatinibe	48	6	–	6 ^a
Cortes <i>et al.</i>	Ponatinibe	43	Mediana: 18,2	–	4
Swaminathan <i>et al.</i> ^e	Ponatinibe	21	Mediana: 59,8	4,8	–
Khoury <i>et al.</i>	Bosutinibe	119	Mediana: 28,5	–	Não atingido
Obs.: para todas as referências contidas nesta tabela, aplicamos o recurso do <i>apud</i>; caso seja desejado obter os dados de cada publicação, solicitamos consultar a publicação de Atallah <i>et al.</i> ²². Legendas: 2ª linha = segunda linha; 3ª linha = terceira linha; 4 L = quarta linha; RCC = resposta citogenética completa; LMC = leucemia mieloide crônica; RMP = resposta molecular principal; NR = não relatado, OITI = <i>Observational study of Iclusig® (ponatinib) Treatment in patients with CML in Italy</i>; OPTIC = <i>Optimizing Ponatinib Treatment In CML</i>; PACE = <i>Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation</i>; TOPASE = <i>Therapeutic Observatory of Ponatinib About Safety and Efficacy</i> ^a os desfechos relatados são para a população não mutada com T315I. ^b avaliável para 31 pacientes. ^c avaliável para 86 pacientes. ^d relatado como razão BCR-ABL1^{EI} ≤ 1%. ^e relatado para pacientes em tratamento de 3ª linha, N = 21. ^f um total de 41 pacientes foram avaliados para a RMP. ^g um total de 133 pacientes avaliados para RCC. ^h de Cortes <i>et al.</i> ⁵⁴, publicação subsequente de Khoury <i>et al.</i> ⁱ a publicação principal de Khoury <i>et al.</i> ^j apenas 12 pacientes avaliados para RCC em Tan <i>et al.</i> ^k resultados relatados para pacientes T315I negativos. ^l relatado em 6 pacientes.					

A Tabela 43 resume os resultados para os desfechos de SG (Sobrevida Global), SLP (Sobrevida Livre de Progressão) e SLE (Sobrevida Livre de Eventos).

Tabela 43 Atallah 2023: Visão geral das taxas de SG e SLP extraídos dos estudos avaliados nessa revisão

Ensaio	Intervenção	N	Taxas de SG (%)					Taxas de SLP (%)					Taxas de SLE (%)				
			1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
PACE	Ponatinibe	270 ^a	94	–	–	–	73	80	68	61	57	53	94	–	–	–	–
Khoury <i>et al.</i>	Bosutinibe	118	91	83	–	78	–	77	73	–	–	–	–	–	–	–	–
BYOND	Bosutinibe	156	98	96	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Tojo <i>et al.</i>	Ponatinibe	17	100	–	–	–	–	81	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PEARL	Ponatinibe	48	95,7	–	81,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
OITI	Ponatinibe	56 ^b	96,2	93,1	–	–	–	87	84	–	–	–	–	–	–	–	–
Chitanava <i>et al.</i>	Dasatinibe Nilotinibe Bosutinibe Ponatinibe	73	95	–	81	–	65	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Takahashi <i>e col.</i>	Bosutinibe	10	–	100	–	–	–	–	88	–	–	–	–	–	–	–	–
Russo Rossi <i>et al.</i> ^a	Dasatinibe ou nilotinibe	68	–	–	98,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	76,4	–	–
OPTIC	Ponatinibe (45–15 mg)	94 ^c	–	–	89	–	–	–	–	73	–	–	–	–	–	–	–
	Ponatinibe (30–15 mg)	94 ^c	–	–	89	–	–	–	–	66	–	–	–	–	–	–	–
	Ponatinibe (15 mg)	94 ^d	–	–	92	–	–	–	–	70	–	–	–	–	–	–	–
Devos <i>et al.</i>	Ponatinibe	33	–	–	85,3	–	–	–	–	81,6	–	–	–	–	–	–	–
Latagliata <i>et al.</i> ^a	Bosutinibe	101	–	–	86,4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	60,9	–	–
Ibrahim <i>et al.</i>	Dasatinibe ou nilotinibe	19 ^e	–	–	61,9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	64,7	–	–
	Dasatinibe ou nilotinibe	7 ^f	–	–	44,4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	28,6	–	–
Lee <i>et al.</i>	alo-TCT	15	–	–	–	86,7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	66,7	–
Ribeiro <i>et al.</i>	Dasatinibe ou nilotinibe	18	–	–	–	–	86	–	–	–	–	54	–	–	–	–	22

Chan <i>e outros.</i>	Ponatinibe	51	–	–	–	–	76,8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Cortes <i>et al.</i>	Bosutinibe	68	–	–	–	–	96	–	–	–	–	–	–	–	–	–	85
Sasaki <i>et al.</i>	Ponatinibe	22	–	–	–	–	80	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Outros ITQs	156	–	–	–	–	67	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Obs.: para todas as referências contidas nesta tabela, aplicamos o recurso do *apud*; caso seja desejado obter os dados de cada publicação, solicitamos consultar a publicação de Atallah *et al* ²².

Legenda: OITI = *Observational study of Iclusig® (ponatinib) Treatment in patients with CML in Italy*; OPTIC = *Optimizing Ponatinib Treatment In CML*; PACE = *Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation*; alo-TCT = transplante de células-tronco alogênico; SG = sobrevida global; SLE = sobrevida livre de eventos; SLP = sobrevida livre de progressão; ITQ = inibidor de tirosina quinase.

^a avaliável para 267 pacientes.

^b avaliável para 41 pacientes com $\geq 2^{\text{a}}$ linha.

^c avaliável para 93 pacientes.

^d avaliável para 91 pacientes.

Tabela 44 Atallah 2023: Visão geral das taxas de Eventos Adversos extraídos dos estudos avaliados nessa revisão

Estudo	Intervenção	N	Follow-up (meses)	EAs por qualquer causa, n (%)		EAs relacionados ao tratamento, n (%)		EAs graves, n (%)	Interrupção do tratamento devido a EAs, n (%)	Óbitos relacionados ao tratamento, n (%)
				Qualquer grau	Grau 3/4	Qualquer grau	Grau 3/4			
ASSEMBL	Asciminibe	156	14,9	140 (89,7)	79 (50,6)	99 (63,5)	46 (29,5)	2 (1,3)	9 (5,8)	2 (1,3)
	Bosutinibe	76	14,9	73 (96,1)	46 (60,5)	67 (88,2)	38 (50,0)	1 (1,3)	16 (21,1)	1 (1,3)
X2101 ^a	Asciminibe	150	13,6	150 (100)	90 (60,0)	–	–	54 (36,0)	–	–
Luna <i>et al.</i>	Asciminibe	31	9,2	–	–	18 (58,0)	10 (32,0)	–	–	–
PACE ^a	Ponatinibe	203	56,8	203 (100)	–	–	–	132 (65,5)	46 (22,6)	–
Cortes <i>et al.</i>	Ponatinibe	43	12,9	–	–	–	–	–	5 (12,0)	–
Tojo <i>et al.</i>	Ponatinibe	17	16,1	–	–	–	–	–	2 (12,0)	0 (0)
OITI	Ponatinibe (≥2ª linha)	56	23,7	–	–	30 (53,6)	–	–	–	–
Khoury <i>et al.</i>	Bosutinibe	119	28,5	119 (100) ^b	81 (68,1) ^b	–	–	–	24 (20,0) ^c 28 (24,0) ^b	1 (0,8) ^c
BYOND	Bosutinibe	163	30,4	162 (99,4)	120 (73,6)	–	–	58 (35,6)	29 (26,4)	0 (0)
Garcia-Gutierrez <i>et al.</i>	Bosutinibe	62	14,3	–	–	–	–	–	10 (16,0)	–
Tiribelli <i>et al.</i>	Bosutinibe	20	18	–	–	–	0 (0)	0 (0)	3 (15,0)	–
Takahashi <i>e col.</i>	Bosutinibe	10	30,4	11 (100)	9 (82,0)	–	–	–	–	–
Cortes <i>et al.</i>	Bosutinibe (≥2ª linha)	68	126	–	–	–	–	–	9 (13,2)	–
Giles <i>et al.</i>	Nilotinibe	39	12	–	–	–	–	–	4 (10,3)	–
Russo Rossi <i>et al.</i> ^a	Nilotinibe/Dasatinibe	82	14	–	–	–	–	–	38 (46,3) ^d	–
CML-203 ^a	Omacetaxina	46	19,1	–	–	–	–	25 (54,0) ^f 18 (39,0) ^g	5 (9,0)	2 (4,0)
Jiang <i>et al.</i>	Olverembatinibe	101	12,8	101 (100) ^e	–	101 (100) ^e	–	–	–	0 (0)

CML-202	Omacetaxina	62	19	61 (98,4)	–	–	–	36 (58,1)	7 (11,3)	2 (3,2)
Chitanava <i>et al.</i>	Dasatinibe Nilotinibe Bosutinibe Ponatinibe	73	26	–	–	–	–	–	14 (19,0)	–
Latagliata <i>et al.</i>	Bosutinibe	101	25,2	–	–	–	–	–	3/81 (3,7) em 3 meses, 7/91 (7,7) em 6 meses, 9/86 (10,5) em 12 meses	–

Obs.: para todas as referências contidas nesta tabela, aplicamos o recurso do *apud*; caso seja desejado obter os dados de cada publicação, solicitamos consultar a publicação de Atallah *et al* ²².

Legenda: 2ª linha = segunda linha; 3ª linha = terceira linha; EA = evento adverso; LMC = leucemia mieloide crônica; PACE = *Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation*; OITI = *Observational study of Iclusig® (ponatinib) Treatment in patients with CML in Italy*.

^a os desfechos relatados são para a população não mutada com T315I.

^b relatado para pacientes em tratamento de 3ª linha, N = 21.

^c de Cortes *et al.*, publicação subsequente de Khoury *et al.*.

^d da publicação principal de Khoury *et al.*

^e relatado para todos os 82 pacientes, incluindo 14 pacientes que estavam em fase avançada.

^f todos os doentes em toda a população com LMC em qualquer fase apresentaram ≥ 1 EA relacionado com o tratamento.

- **Sobrevida Global (SG):** a SG foi relatada em 18 estudos. Os resultados mostram que a menor taxa em um ano foi obtida com o bosutinibe (91%) e a maior foi com o ponatinibe (100%). Em 5 anos, a SG variou de 65% com ITQs mistos (dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe e ponatinibe) até 96% com bosutinibe. Na maioria dos estudos, a SG não foi atingida. Entre as intervenções incluídas, o bosutinibe apresentou a maior taxa de SG em 2 anos, o ponatinibe em 1 ano, e dasatinibe ou nilotinibe em 3 anos. No estudo CML-203, a mediana da SG em pacientes tratados com omacetaxina foi de 30,1 meses e nos estudos em que pacientes foram tratados com asciminibe, a SG não foi relatada.
- **Sobrevida Livre de Progressão (SLP):** este parâmetro foi relatado em 8 estudos, e as taxas em 1 ano variaram de 77% com bosutinibe a 87% com ponatinibe. Apenas dois estudos relataram a taxa de SLP em 5 anos (54% com dasatinibe ou nilotinibe e 53% com ponatinibe). Entre as intervenções incluídas, o bosutinibe relatou a maior taxa de SLP em 2 anos, o ponatinibe em 3 anos e dasatinibe ou nilotinibe em 5 anos. Na maioria dos estudos, a SLP não foi atingida, e a mediana da SLP foi relatada em três estudos, variando de 7 meses para omacetaxina a 45 meses para ponatinibe.
- **Sobrevida Livre de Eventos (SLE):** este parâmetro foi relatado em 7 estudos, mas apenas o estudo PACE relatou a taxa de SLE em 1 ano (94%) durante e após a descontinuação do tratamento com ponatinibe (com um seguimento mediano de 15 meses). A maioria dos estudos relatou taxas de SLE em 3 anos variando de 28,6% a 76,4% com dasatinibe/nilotinibe. Em pacientes com resistência hematológica prévia à terapia com ITQ, a taxa de SLE em 3 anos foi relatada como 28,6%, enquanto em pacientes sem resistência hematológica prévia à terapia com ITQ foi de 64,7%. A taxa de SLE em 4 anos só foi relatada em um estudo que avaliou o alo-TCT (66,7%) em pacientes previamente tratados com imatinibe ou ITQs de 2ª G. Uma taxa de SLE em 5 anos de 85% foi relatada com bosutinibe e de 22% com dasatinibe/nilotinibe.

Os desfechos de segurança foram apresentados pela Tabela 44. Os EAs de qualquer causa foram observados em todos os pacientes (~100%) que fizeram uso de bosutinibe, olverembatinibe, ponatinibe, omacetaxina e asciminibe. Cinco estudos avaliaram EAs de qualquer causa de graus 3-4, e a incidência mais elevada foi observada entre os pacientes tratados com bosutinibe. EAs relacionados ao tratamento de qualquer grau foram relatados em 100% dos pacientes em uso de olverembatinibe durante um *follow-up* de 12,8 meses, em 88,2% dos doentes utilizando bosutinibe durante 14,9 meses, em 58% (mais de 9,2 meses) a 63,5% (mais de 14,9 meses) dos doentes em uso de asciminibe e em 53,6% dos doentes em uso de ponatinibe por mais de 23,7 meses. As taxas de EAs graves foram mais altas nos pacientes que receberam ponatinibe (65,5%) em 56,8 meses, seguidas por omacetaxina (58,1%) em 19 meses. As interrupções do tratamento devido a EAs foram de 46,3% para nilotinibe/dasatinibe em 14 meses, 3,7% (acima de 25,2 meses) a 26,4% (acima de 30,4 meses) para bosutinibe, 12% (acima de 12,9 meses) a 22,6% (acima de 56,8 meses) para ponatinibe e 5,8% para asciminibe em 14,9 meses.

As mortes relacionadas ao tratamento foram relatadas como as mais altas em estudos com omacetaxina, variando de 3% a 4% em 19 meses.

Nas discussões acerca dessa revisão sistemática, os autores afirmam que como a maioria dos estudos avaliou uma única intervenção, há uma escassez de evidências comparativas diretas nessa população de pacientes. Entre todas as intervenções, o ponatinibe e o asciminibe demonstraram maiores taxas de RMP e RCC em 6 meses de seguimento. A mediana do tempo

até a RMP foi mais baixa com asciminibe, seguida por bosutinibe e ponatinibe. A RMP foi o desfecho mais frequentemente avaliado e relatado em quase todos os estudos, e é uma medida mais conveniente e sensível para detectar doença residual do que a citogenética convencional. Além disso, estudos também sugerem um impacto significativo da RMP nas taxas de SLP e SLE, tornando-a um desfecho adequado para comparação. Assim, a RMP pode fornecer uma opção válida a ser considerada como substituta para a sobrevida em longo prazo, especialmente quando estudos com dados maduros de sobrevida não estão disponíveis, como observado na presente revisão sistemática.

Embora a maioria dos pacientes com LMC, tratada com ITQs, tenha uma expectativa de vida próxima do normal para a população em geral, as interrupções do tratamento associadas a EAs e/ou falta de resposta são uma ocorrência conhecida. A eficácia diminui a cada linha progressiva de terapia e o manejo da LMC-FC após falha de dois ITQs representa um desafio clínico. Faltam diretrizes de tratamento para pacientes pré-tratados e os dados que evidenciem o benefício clínico da mudança de ITQs em um cenário de 3ª linha são escassos. A seleção de um ITQ de 3ª linha também pode depender das comorbidades do paciente, EAs anteriores, perfis de mutação, interações medicamentosas e problemas de adesão, e há opções limitadas, como o ponatinibe (também para mutações T315I), bosutinibe, omacetaxina e asciminibe.

Poucos estudos avaliaram outras intervenções além dos ITQs (alo-TCT e omacetaxina), e a maioria das evidências disponíveis sugere ITQs como opções promissoras de tratamento em 3ª linha nos pacientes com LMC-FC, embora os ITQs 2ª G subsequentes possam ter valor limitado após falha de um ITQ 2ª G prévio. Essa observação foi reforçada pelos achados do estudo de Garg *et al.* (2009, apud ²²), que acompanharam 48 pacientes tratados sucessivamente com três ITQs (começando com imatinibe, seguido por dasatinibe e nilotinibe em 2ª linha ou 3ª linha) e verificaram que, embora uma resposta tenha sido induzida em alguns pacientes, ela não foi durável. Como a ciclagem de ITQs 2ª G tem valor terapêutico limitado, existe a necessidade de uma consideração precoce de tratar pacientes com um ITQ 3ª G (ponatinibe) ou explorar intervenções com novos mecanismos de ação, especialmente para pacientes que mostram resistência aos ITQs 2ª G tanto na 1ª quanto na 2ª linha de terapia. Ponatinibe está associado a efeitos colaterais cardiovasculares significativos, mas essa adversidade pode ser parcialmente atenuada com a redução da dose assim que os pacientes atingirem o nível de BCR::ABL1 < 1%, com base nos dados do estudo OPTIC.

Como conclusão, os autores afirmam que os achados dessa revisão sistemática indicam que as evidências comparando tratamentos para LMC em 3ª linha são limitadas. Na ausência de dados de sobrevida por tempo prolongado, a RMP pode fornecer uma opção válida como desfecho substituto. ITQs, como ponatinibe, asciminibe ou bosutinibe, são opções válidas para pacientes com LMC-FC previamente tratados com ≥ 2 ITQs. Mais pesquisas para identificar a melhor abordagem para o tratamento desses pacientes são necessárias, incluindo ensaios clínicos em larga escala ou registros com períodos de seguimento mais longos

4.4. Análise crítica das evidências coletadas na revisão sistemática

Jabbour *et al.* (2022) afirmam que devido aos progressos observados nas últimas duas décadas no gerenciamento da LMC, desde a introdução dos ITQs, a sobrevida dos pacientes com essa doença em Fase Crônica está se aproximando da população em geral ⁷.

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. Porém, com o aumento da prevalência da LMC, mais pacientes estão desenvolvendo resistência aos medicamentos a uma taxa de aproximadamente 5% ao ano ⁷. No cenário de segunda linha, diferentes opções de ITQ estão disponíveis para pacientes com LMC-FC, que também agregaram benefícios de sobrevida aos pacientes. Infelizmente, também entre os pacientes que são submetidos aos tratamentos de segunda linha, com o passar do tempo (ou ocorrência de intolerância) a LMC volta a se manifestar.

Atualmente, no Brasil, pacientes em progressão da doença após o uso de um ITQ de 2ª G (dasatinibe e/ou nilotinibe) carecem de uma opção terapêutica eficaz, sabendo-se que a troca entre os ITQs de 2ª G oferecem uma eficácia bastante limitada. Apesar disso, essa troca é realizada pela ausência de uma alternativa clínica a esses pacientes, cuja falta implica na realização de TMO alogênico, procedimento menos confortável e de alta morbimortalidade, e que requer viabilidade clínica e logística.

A alternância entre os ITQs de segunda geração no cenário de terceira linha está associada a taxas de resposta modestas, onde menos de um terço dos pacientes atingem uma resposta citogenética completa (RCC). Os estudos mais recentemente publicados por Jabbour EJ *et al.* (2022), Abdelmagid MG *et al.* (2023) e Atallah E *et al.* (2023) comprovam que a eficácia do ponatinibe na LMC-FC após a falha a ITQs 2ª G é um fato, e que a segurança não é um problema tão grave quanto se acreditava há pouco tempo, incluindo o fato de que o tratamento prévio com nilotinibe é um dos fatores que implicam na maior toxicidade ao ponatinibe, o que recomendaria a escolha do dasatinibe na 2ª linha e/ou não intercambiar esses ITQs de 2ª G.

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 G. 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.* ⁴. Em cinco anos, esse estudo apresentou resultados expressivos, especialmente para pacientes com LMC-FC, onde 60% alcançaram RCP, dos quais 54% alcançaram RCC. Para aqueles respondedores, foi estimado que 82% permaneceram com RCP 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-FC apresentaram RCP (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 G.

Para os pacientes em FA, o PACE mostrou uma RC de aproximadamente 50% ao final de cinco anos (49% alcançaram RCP). 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 melhores respostas quando comparados aos pacientes na FA e na 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 na LMC-FC para os pacientes intolerantes ou resistentes aos ITQs de 2ª G, alguns com caráter nacional na Bélgica, França e Israel, como descrito na extração de dados no capítulo anterior ^{75,66,76,77,78,79}.

Além disso, o ponatinibe apresenta resposta clínica melhor do que os ITQs de 2ª G na vigência de diversas formas de mutação do gene BCR::ABL1, e mesmo quando há contraindicações a eles, conforme foi revelado pela versão 2.2024 das diretrizes do NCCN para LMC ³ (Tabela 45).

Tabela 45 NCCN LMC 2.2024: Respostas aos ITQs com base nas mutações do BCR::ABL1

Condição	Mutações BCR::ABL1	Bosutinibe	Dasatinibe		Nilotinibe		Ponatinibe
		RCP	RCC	RCP	RCC	RCP	RCP
Contraindicação para bosutinibe	G250E	0%	33%	48%	60%	60%	67%
Contraindicação para bosutinibe e dasatinibe	F317L	14%	7%	14%	—	—	45%
	V299L	0%	—	—	—	—	38%
Contraindicação para nilotinibe	E255K	—	38%	56%	0%	43%	62%
	E255V	—	36%	36%			25%
	F359C	50%	60%	60%	0%	9%	14%
	F359V	67%	52%	63%			55%
	F359I	100%	58%	83%	—	—	75%
	Y253H	83%	61%	65%	0%	13%	50%

Legenda: RCC = Resposta Citogenética Completa; RCP = Resposta Citogenética Principal;

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 ácido acetilsalicílico 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 4.5).

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 cuidados melhores em saúde não podem ser assumidos, uma vez que os resultados não seriam satisfatórios, desde que surgiu 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 2, considera-se apto a novos ensaios clínicos, associado a ser uma alternativa única para pacientes que falharam aos ITQs de 2ª G. 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. ⁶

A Tabela 46 mostra as características básicas das publicações utilizadas nesse PTC e os classifica quanto à qualidade de evidência.

Tabela 46: Avaliação da qualidade das evidências

N	Autor/Ref	Tipo de Estudo / Local	Qualidade da Evidência
1 a 7	Cortes <i>et al.</i> ^{4,81,89,82,84} Nicolini <i>et al.</i> ⁴⁷	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> ⁸⁶	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> ⁶⁶	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> ⁷⁸	Multicêntrico, prospectivo, observacional (Bélgica)	Alta
17	Etienne <i>et al.</i> ⁷⁹	Estudo observacional multicêntrico (França)	Moderada
18	Cortes <i>et al.</i> ⁹⁰	Multicêntrico, prospectivo, randomizado, aberto (América do Norte, Europa, América Latina e Ásia-Pacífico)	Moderada
19	Jabbour <i>et al.</i> ⁷	Retrospectivo, comparativo vs ITQ de 2ª G, unicêntrico	Moderada

4.5. 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 ⁹¹ e SMC ⁹² 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 para os pacientes que apresentem 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 apresentem mutação em T315I.

O CADTH ⁹³ recomenda o uso do ponatinibe na condição que uma relação favorável de 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 apresentem 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 ⁹⁴ e o IQWiG ⁹⁰ recomendam o uso do ponatinibe de forma semelhante às agências anteriormente descritas.

5. 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 G; as recomendações existentes incluem (no mesmo nível) o uso de outro ITQ de 2ª G, 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 G, no sentido de evitar que a LMC-FC progrida para uma fase mais agressiva.⁹⁵

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 G logo ao primeiro uso) ou secundária (quando o paciente que estava respondendo aos ITQs de 2ª G 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.⁹⁵

Após a manifestação de resistência ao tratamento com ITQs de 2ª G, o uso de um outro ITQ de 2ª G pode ser uma alternativa (p.ex., nilotinibe após falha ao dasatinibe ou vice-versa). Embora não haja estudos clínicos bem desenvolvidos que tenham avaliado a continuidade do uso do mesmo ITQ de 2ª G ou uma troca (“switch”) por outro ITQ de 2ª G, 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 G por causa de intolerância, ao invés de resistência⁹⁵.

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 G) 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.

5.1. 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 Brasil⁹⁶.

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 47.

Tabela 47: 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% fazem uso de dasatinibe (100 mg/dia) e 50% usam nilotinibe (800 mg/dia).
Horizonte temporal	30 anos

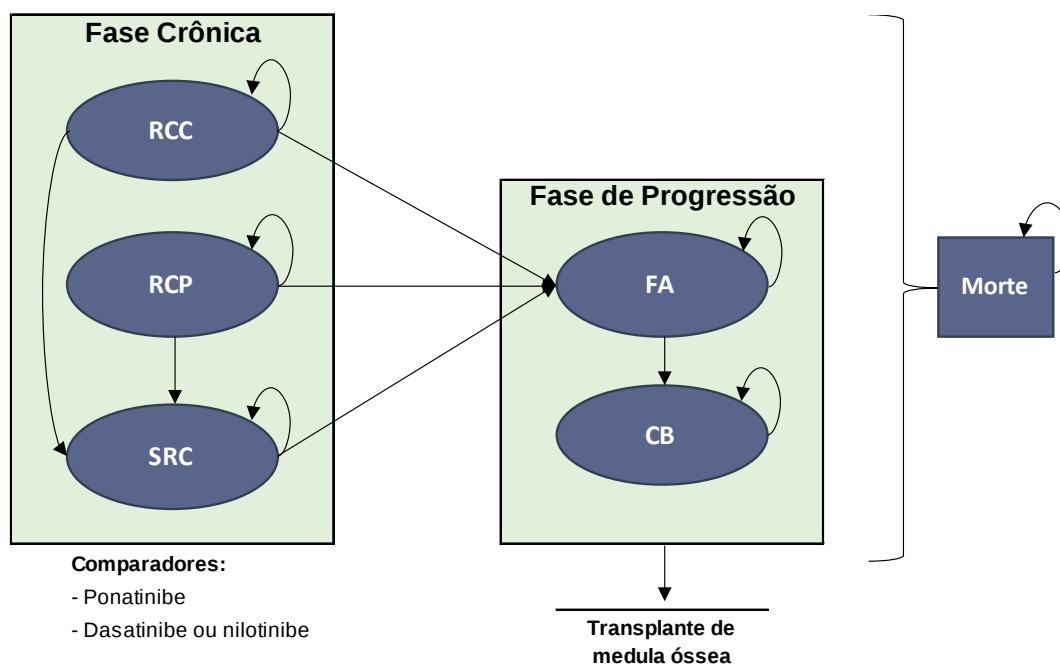
5.1.1. Desenho do modelo

Foi empregado um modelo de Markov com a estrutura apresentada na Figura 27, 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 27: 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.

5.1.2. Parâmetros

5.1.2.1. Probabilidades de transição

No momento zero da simulação, os “pacientes” estão na condição de LMC-FC após falha no tratamento de 2ª linha durante o uso de um ITQ de 2ª G (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 48), 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 27), tendo como referência o estudo de Loveman *et al.* (2012) ⁹⁷, 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 ⁴, 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) ⁹⁷.

Para o cálculo da mortalidade nos pacientes com LMC-FA ou FB, utilizou-se o estudo de Kartajian *et al.* (2007) ⁹⁸. Nos casos em que, segundo os dados de mortalidade do IBGE ⁹⁹, 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.

Tabela 48: 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; SLP = sobrevida livre de progressão; SRC = sem resposta citogenética.

Fonte: ⁷²

5.1.2.2. 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 G, 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 G (dasatinibe por nilotinibe ou vice-versa); 2. manter o mesmo ITQ de 2ª G que estava sendo usado; ou 3. substituir o ITQ de 2ª G pelo ponatinibe, um ITQ de 3ª G.

Conforme já foi mencionado, o modelo chama a continuidade do tratamento com um ITQ de 2ª G 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 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 G. 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*”. Nessa opção, o número de pacientes será compartilhado de acordo com o percentual selecionado na caixa “*Proporção de pacientes utilizando dasatinibe versus nilotinibe*”.

O modelo está configurado para simular que o tratamento com nilotinibe não seja interrompido após 3 anos de utilização deste fármaco, o que é uma possibilidade aventada pela bula de Tasigna® (nilotinibe, Novartis)¹⁰⁰ sob determinadas condições. Foi assumido, por premissa, que este tratamento será mantido ou substituído por dasatinibe. A escolha entre dar ou não continuidade ao uso do nilotinibe pode ser configurada na pasta da planilha “*Parâmetros Gerais*”, caixa “*Possibilidade de descontinuação de nilotinibe após 3 anos*”.

Em relação ao ponatinibe, no estudo desenvolvido por Cortes *et al.* (2013)⁴ 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.⁶⁹

5.1.2.3. Transplante de Medula Óssea

Por premissa, foi assumido que 50% dos pacientes de LMC-FC que progridem para FA ou CB por falha no tratamento de resgate (seja este feito com ponatinibe ou dasatinibe/nilotinibe) 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 em cada braço de tratamento.

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.

5.1.2.4. Probabilidades de eventos adversos

Os eventos adversos foram divididos em:

- Eventos adversos agudos, levando à descontinuação da medicação (Tabela 49), os quais são considerados apenas no primeiro ciclo,

Tabela 49: Taxas de eventos adversos agudos levando à descontinuação do tratamento

	Taxa	EP	Distribuição	Fonte
Ponatinibe	12,5%	1,6%	Beta	⁴
Dasatinibe	5,0%	1,4%	Beta	¹⁰¹
Nilotinibe	9,0%	1,7%	Beta	¹⁰²

Obs.: EP = Erro-Padrão

- Eventos adversos tromboembólicos (EAOs)

Excluindo os eventos tromboembólicos agudos que levam à descontinuação da medicação, abordados na Tabela 49, há eventos tromboembólicos que podem ser observados em prazos mais longos e que se encontram citados, para o ponatinibe, na Tabela 50.

Tabela 50: 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: ¹⁰³

Embora, por uma opção conservadora, tenham sido usados os valores para os EAs isquêmicos mencionados na Tabela 50, deve-se lembrar que vários estudos colocaram em dúvida as taxas desses eventos associados ao ponatinibe, assim como compararam essas taxas com os ITQs 2ª G, dos quais destacamos:

- Januzzi *et al.* (2022) ⁷¹ afirma que, após uma revisão dos dados sobre esses eventos do Ensaio PACE por um comitê independente de adjudicação, as taxas de eventos oclusivos associados ao ponatinibe foi reduzida de 25% para 17% e aqueles de natureza grave de 20% para 16% (vide capítulo 4.2.2, pág. 78).
- Caocci *et al.* (2019)⁷⁷ revelaram 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 4.2.11, pág. 97 deste PTC).
- Abdelmagid *et al.* (2023) ² demonstrou, com dados de mundo real, que a frequência de complicações cardiovasculares com o ponatinibe só adquire proporções significativas quando os pacientes são previamente tratados com nilotinibe, o que não ocorre com outros ITQs (vide item 4.3.2, página 119).

Os demais eventos adversos observados para ponatinibe, dasatinibe e nilotinibe são mencionados na Tabela 65.

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 ¹⁰⁴), conforme é mostrado pela Tabela 57.

5.1.2.5. 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 e gastos com os inibidores de tirosinoquinase por ciclo de tratamento

Para os fins deste PTC, as fontes usadas para a coleta dos preços dos ITQs foram:

- Dasatinibe e nilotinibe: foram disponibilizadas as seguintes opções para os dados sobre os preços

o Relatório de Recomendação nº 845 da CONITEC⁹: em cumprimento ao que foi mencionado pelo parecerista nesse relatório, foram empregados os preços de R\$ 72,90 por cada cápsula de dasatinibe com 100 mg e R\$ 22,70 para cada cápsula de nilotinibe com 200 mg. Estes foram os valores utilizados para a elaboração do Caso-Base.

o BPS – Banco de Preços em Saúde: esta opção apresenta as médias de preços de dasatinibe e nilotinibe que foram registrados pelo BPS em uma busca por um período de 18 meses (entre 16/09/2022 e 16/03/2024); notamos que o último registro nesse banco data de 04/01/2023, sendo possível inferir que a partir desta data entrou em vigor o acordo de preços que gerou os valores mencionados no parágrafo anterior.

o CMED – PMVG (sem impostos) segundo a lista publicada em 16/04/2024: foram coletados os preços de 4 medicamentos com dasatinibe em comprimidos de 100 mg*. Em relação ao nilotinibe, atualmente só há um fabricante no mercado†. Os preços por cápsula/comprimido foram calculados com base na média de preços entre os vários fabricantes e embalagens comerciais. São apresentados os preços com opções de tributação “sem impostos”, “0% de impostos” e “18% de ICMS”.

- Ponatinibe

o CMED – PMVG segundo a lista publicada em 16/04/2024: no momento, só existe o produto de referência Iclusig® (Pint Pharma) em comprimidos de 15 e 45 mg. São apresentados os preços com opções de tributação “sem impostos”, “0% de impostos” e “18% de ICMS” (Tabela 7, página 43).

o Preço de Iclusig® (ponatinibe) com desconto oferecido pela Pint Pharma: sobre os preços apresentados conforme o parágrafo anterior, é possível aplicar um desconto sobre a opção de preço selecionada, escolhendo um valor na caixa “Desconto oferecido” situada na pasta “Seleção de Alternativas”. Para a simulação no Caso-Base, foi escolhida a opção PMVG 18% e a Pint Pharma oferece um desconto de 30%.

Para facilitar a geração de vários cenários, a pasta “Seleção de Alternativas” do modelo Excel permite fazer escolhas entre as alternativas citadas acima (clcando nas células em cor azul-clara), a partir das quais os resultados são recalculados (sugerimos clicar nas caixas “Rodar Análise de Sensibilidade Determinística” para garantir que as alterações sejam aplicadas).

Além disso, a aba “Parâmetros Gerais” possui uma caixa de seleção denominada “*Concessão de crédito tributário sobre o preço do ponatinibe*” que permite ao usuário, se desejar, modificar a condição tributária de Iclusig®, tirando-o da Lista Negativa (condição “default”) e transferindo para a Lista Positiva (com isso, o preço de uma caixa com 30 comprimidos de 15 mg passaria de R\$ 8.505,37 para R\$ 7.594,08).

* O produto de referência Sprycel® (Bristol-Myers Squibb), os similares Ladizac® (Dr. Reddys Farmacêutica) e Zevuxa® (EMS), e o genérico “dasatinibe monoidratado” (Teva Farmacêutica)

† O produto de referência Tasigna® (Novartis Biociências)

Doses e posologia dos ITQs

Nesta simulação, todos os pacientes do grupo que utiliza ponatinibe iniciam com a dose de 45 mg/dia durante o primeiro ciclo. Destes, espera-se que cerca de 54% irão apresentar RCC e 8,8% irão apresentar RCP ^{6,74,78}, possibilitando a redução da dose para 15 mg/dia, que será mantida até que se apresente falha ao tratamento.

Se a resposta clínica esperada não é atingida no 1º ciclo, os pacientes interrompem o tratamento, o que foi observado em 20% dos pacientes pelo estudo de Cortes *et al.* (2021) ⁶.

No grupo-controle, a dose preconizada para cada medicamento é de 100 mg/dia de dasatinibe¹⁰⁵ (1 comprimido) e de 800 mg/dia de nilotinibe¹⁰⁰ (4 cápsulas). Não está prevista nenhuma mudança de dose para estes medicamentos.

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

Após o primeiro ciclo, as probabilidades de transição de estado de saúde e consequentes mudanças no tratamento são apresentadas pela Tabela 48, tanto para o ponatinibe quanto para o grupo-controle (dasatinibe e nilotinibe).

Custos dos transplantes de medula óssea (TMO e TCTH)

Por premissa (pois não há referências de mundo real), o modelo considerou que 50% dos pacientes serão submetidos a Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) quando ocorrer falha no tratamento, seja com ponatinibe ou com dasatinibe / nilotinibe. Também por premissa, é estabelecido que apenas um TCTH será realizado para cada paciente.

As frequências de pacientes que são candidatos a TCTH são definidas pelas probabilidades de ocorrer progressão e tais probabilidades variam de acordo com os fármacos e com a duração dos tratamentos, aplicados ao modelo de Markov (vide pastas “Coorte Ponatinibe” e “Coorte Dasatinibe e Ponatinibe” na planilha do modelo).

Através de busca por informações da assistência hospitalar no site DATASUS ¹⁰⁶, foram extraídos dados sobre as quantidades e valores médios reembolsados pelo SUS para a realização de TCTH realizados entre os anos de 2021 e 2023 (Tabela 51). Estes dados referem-se aos totais de procedimentos de TCTH por todas as causas médicas e idades.

Tabela 51: Definição dos custos de TMOs no SUS (agosto de 2021 até julho de 2023)

Código e descrição do procedimento	Registros	Valor médio por AIH	Total para o período 2021-23
0505010011 TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA - APARENTADO	883	R\$ 84.065,11	R\$ 74.229.493,67
0505010020 TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA - NÃO APARENTADO	248	R\$ 111.593,69	R\$ 27.675.235,19

Obs.: AIH = Autorização para Internação Hospitalar

Embora tenhamos utilizado esses valores na nossa modelagem, sabemos que há fraquezas nessa abordagem, com prejuízo para o cálculo do custo real. O SUS reembolsa as instituições de saúde por meio de um pacote de financiamento para cada TCTH realizado. Outra tabela de valor de reembolso é usada para procedimentos de transplante alogênico, como irradiação

corporal total e complicações pós-transplante; a diária de UTI é uma exceção e não está prevista durante a fase pós-TCTH, que não é reembolsada pelo sistema de saúde ¹⁰⁷. Além disso, é muito difícil realizar um cálculo suficientemente abrangente dos custos quando não se pode coletar dados longitudinais (englobando os períodos antes, durante e depois da internação) frente à barreira da proteção de dados pessoais que, embora seja socialmente necessária, impede esse tipo de análise.

Vargas DF *et al.* (2021)¹⁰⁷ realizaram um estudo que estimou os custos de tratamento para os transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em um centro de referência do Brasil (Hospital Moinhos de Vento, em Porto Alegre/RS), usando técnicas de microcusteio a dados coletados para 27 pacientes (a maioria para tratamento de leucemia aguda ou crônica). Este estudo considerou todas as fases do TCTH, passando pelo período anterior ao procedimento até o acompanhamento e tratamento de complicações, englobando os custos com a internação dos doadores e envolvendo honorários médicos, estrutura física, medicamentos, materiais, recursos humanos, atividades da equipe multidisciplinar etc.; para os vários tipos de TCTH (aparentado, não aparentado etc.). Os valores médios por paciente obtidos por este estudo foram divididos em (os valores em US\$ foram convertidos para R\$ usando a taxa de conversão de R\$ 1 = US\$ 0,25, informado pelos autores):

Tabela 52 Vargas (2021): valores médios de custo de um TCHT

Tipo de TCTH	Casos	Médias		Medianas	
		US\$	R\$	US\$	R\$
TCTH aparentado	14	88.022	352.087	49.151	196.604
TCTH não-aparentado	5	230.083	920.333	175.385	701.540
TCHT haploidêntico	7	148.434	593.735	100.050	400.200

Obs.: os valores das médias, medianas e conversão para R\$ foram calculados manualmente

Observa-se, pois, que as médias dos custos apurados neste estudo se mostraram 3 e 11 vezes maiores do que os valores levantados por nossa busca para os TCHT aparentados e não-aparentados, respectivamente. Devido ao fato de este ser um estudo que envolveu um hospital único e cujas características não são representativas de todas as instituições que prestam esse tipo de atendimento ao SUS, estes valores não serão utilizados para a ACE, mas serão usados em uma das análises de sensibilidade.

Custos com o acompanhamento dos pacientes

Utilizou-se o PCDT da Leucemia Mieloide Crônica no adulto ¹ como referência a respeito da frequência de consumo de recursos em saúde em cada ciclo de tratamento, 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) ¹⁰⁸. A frequência de consultas com especialistas, de hemogramas e internações por intercorrências clínicas foram definidas por premissa (Tabela 53), e se comportam de forma semelhante para todos os medicamentos avaliados, conforme o estado de saúde vigente.

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 ^{106,109}.

Tabela 53: 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\$ 1.148,57

Fontes: ^{108,110}; custos médios coletados entre 2021 e 2023

Vale mencionar que o exame descrito na Tabela 53 como “0202100081 - IDENTIFICACAO DE MUTACAO/REARRANJOS POR PCR, PCR SENSIVEL A METILACAO, QPCR E QPCR SENSIVEL A MET”, embora conste no SIGTAP e seja citado por especialistas como protocolar para orientar o tratamento nos casos de LMC e tenha acumulado um número total de 526 exames realizados no ano de 2023 (pelo sistema de informações ambulatoriais SIA/SUS¹⁰⁹, não informa que tenha ocorrido qualquer remuneração. O mesmo ocorre com a citação deste exame pela tabela SIGTAP¹⁰⁸. Esse valor contrasta radicalmente daquele que é mencionado para esse exame na tabela CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos da Associação Médica Brasileira ¹¹¹, 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 54.

Tabela 54: 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 enfatizam os eventos adversos de natureza tromboembólica, embora existam autores que já constataram que a frequência desses eventos com o ponatinibe não é tão díspar de outros ITQs (particularmente o nilotinibe)^{2,22,71}. A Tabela 55 apresenta os custos dos principais tipos de eventos adversos de natureza tromboembólica, cujos valores foram coletados a partir de busca e processamento de dados do DATASUS para hospitalizações, nos anos de 2017 a 2020, utilizando o aplicativo TabWin.

Tabela 55: Custos de eventos adversos de natureza cardiovascular tromboembólica

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 65 e na Tabela 66 (pág. 176). 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 56: Resultados do modelo para custos médios de tratamento de eventos adversos no SUS

Medicamento	Custos de tratamento de EAs
Ponatinibe	R\$ 1.021,38
50% dasatinibe – 50% nilotinibe	R\$ 145,53

5.1.2.6. 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)¹⁰⁴ e van Agthoven *et al.* (2001)¹¹², cujos valores são apresentados pela Tabela 57.

Tabela 57: Escores de utilidade

Estado de saúde	Estimativa	Erro padrão
LMC-FC com RCC	0,840	0,010
LMC-FC sem RCC	0,660	0,013
LMC-FA	0,440	0,015
LMC-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; FC = Fase Crônica; LMC = leucemia mieloide crônica; RCC: resposta citogenética completa; TMO: transplante de medula óssea.

Fontes: ¹⁰⁴ para a maioria dos dados, com exceção do item marcado com a letra “a” ¹¹²

5.1.2.7. Resultados da Análise de Custo-Efetividade

ACE - Resultados: anos de sobrevida e QALYs

Utilizando os parâmetros, premissas e valores inseridos no modelo e apresentados nos capítulos anteriores, os resultados clínicos do tratamento da LMC mostram-se conforme apresentado na Tabela 58 para a comparação entre ponatinibe e o grupo controle (dasatinibe / nilotinibe).

Tabela 58: ACE – 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 sobrevida	6,883	5,530	1,353
QALYs	4,876	3,218	1,658

Com os dados da Tabela 58, observa-se que a simulação resultou no ganho de aproximadamente 1,4 anos de sobrevida por paciente, (6,9 *versus* 5,5), o que representa um acréscimo de 24,5% no tempo de sobrevida.

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

Os QALYs também são aumentados de forma expressiva, com ganho de 1,66 QALYs a favor do

ponatinibe na comparação com o grupo controle (4,87 versus 3,22), ou seja, uma elevação de 51,5% nos QALYs.

Cumpramos mencionar que estes resultados apresentam pequena diferença em relação àqueles que foram descritos na submissão realizada em 2022. Estas diferenças se devem a algumas mudanças na parametrização dos dados iniciais, tais como a redução da proporção de pacientes que descontinuam o ponatinibe quando não atingem resposta no 1º ciclo (de 50% para 20%*) e a atualização dos dados de taxa de mortalidade⁹⁹.

ACE – Resultados: Caso-base do ponatinibe versus dasatinibe e nilotinibe

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

- No grupo-controle, o uso de dasatinibe ou nilotinibe se distribui em proporções de 50%-50% entre os pacientes, valor assumido como premissa tendo em vista que o PCDT da LMC¹ sugere que a escolha do fármaco na 3ª linha seja uma prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados pelo SUS;
- Entre os pacientes que transitam da LMC-FC para FA ou CB, 50% dos pacientes são submetidos a TMO, por premissa (será apresentada uma análise de sensibilidade para verificar o impacto das variações nesta taxa);
- É permitido continuar o tratamento com nilotinibe após 3 anos de tratamento, mesmo quando são atingidos os critérios para a descontinuação (vide bula de Tasigna®¹⁰⁰), supondo-se que o médico assistente não terá alternativa para a próxima linha (ou usará o dasatinibe, cujos resultados são assemelhados ao nilotinibe, para os efeitos desta simulação);
- 20% dos pacientes descontinuarão o tratamento com ponatinibe quando não atingem resposta clínica no 1º ciclo (conforme a publicação de Cortes J *et al*, 2021⁶);
- Os preços do ponatinibe são aqueles apresentados na Tabela 8 (página 44), os quais referem-se à tabela da CMED para os Preços Máximos de Venda ao Governo (PMVG) anterior ao reajuste de 4,5% aplicado pela CMED na lista publicada em 16/04/2024. Foram empregados os valores do PMVG com 18% de ICMS, por ser esta a taxa mais comumente observada no Brasil. Cumpramos lembrar que o ponatinibe ainda está classificado na Lista Negativa para a concessão de crédito tributário, cuja mudança poderia representar uma redução adicional de aproximadamente 12% sobre o preço final do medicamento.
- Tendo em vista a oportunidade de apresentar uma nova solicitação de avaliação pela CONITEC, a Pint Pharma oferece um **desconto de 30%** sobre os preços da tabela de PMVG da CMED que foi publicada antes do reajuste de abril de 2024, tendo sido esse o valor que foi utilizado para as análises farmacoeconômicas apresentadas neste PTC..
- Os preços de dasatinibe e ponatinibe são aqueles citados no Relatório de Recomendação nº 845 da CONITEC⁹.

Sob tais premissas básicas apresentadas, a comparação de cada subitem dos custos de tratamento *lifetime* entre ponatinibe e o grupo controle apresenta-se da seguinte maneira:

* Dados atualizados para alinhamento com a publicação de Cortes J *et al*. (2021)⁶

Tabela 59: ACE - Caso-Base: custos médios de tratamento por paciente para cada grupo, estratificados por categorias (tempo de vida)

Item	Ponatinibe	Grupo controle	Valor incremental
Custos com os ITQs	R\$ 600.600,49	R\$ 107.892,54	R\$ 492.707,95
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\$ 1.054,55	R\$ 145,53	R\$ 909,02
Custos totais	R\$ 631.937,06	R\$ 153.996,80	R\$ 477.940,26

Obs.: ITQ = Inibidor de tirosina-quinase; TMO = transplante de medula óssea. Os valores são resultantes da análise pelo tempo de vida. O grupo controle é formado por pacientes tratados com dasatinibe ou nilotinibe, numa proporção 50%-50%

Os resultados da simulação, apresentados pela Tabela 59, permitem observar que o ponatinibe gera redução de custos por paciente com TMOs e acompanhamento, embora adicione custos ao gasto com os ITQs e com o tratamento dos EAs.

Assim, a simulação realizada com o modelo desenvolvido por nós demonstrou que a RICE – Razão Incremental de Custo-Efetividade resultante da substituição de dasatinibe / nilotinibe por ponatinibe no tratamento da LMC-FC após a falha aos ITQs de 2ª G foi de **R\$ 288.287,38**, no cenário do SUS.

Figura 28 ACE – Caso-Base: resumo dos resultados da simulação e a RICE

	Ponatinibe	Grupo-controle	Valores incrementais
Anos de vida	6,883	5,530	1,353 anos de vida ganhos
QALYs	4,875	3,218	1,658 QALYs ganhos
Custos totais	R\$ 631.937,06	R\$ 153.996,80	R\$ 477.940,26
Custo / ano de vida ganho			R\$ 353.134,48
Custo / QALY ganho			R\$ 288.287,38

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)

Os valores obtidos mostram um valor de ICER que está muito acima do limiar adotado pela CONITEC de 1 PIB *per capita* para doenças não raras⁸, que atualmente pode ser estimado em R\$ 53.673,24. Este valor de PIB foi calculado manualmente, usando como base os dados publicados pelo IBGE a respeito do PIB brasileiro* (~R\$ 10,9 trilhões) e da população total† (~203 milhões de habitantes) em 2023.

5.1.2.2. ACE – Caso-Base: Análise de Sensibilidade Determinística

Na Análise de Sensibilidade Determinística (ASD) foram simuladas as variações de 32 parâmetros, a saber (em 2 colunas):

* Fonte: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>

† Fonte: <https://www.ibge.gov.br/>

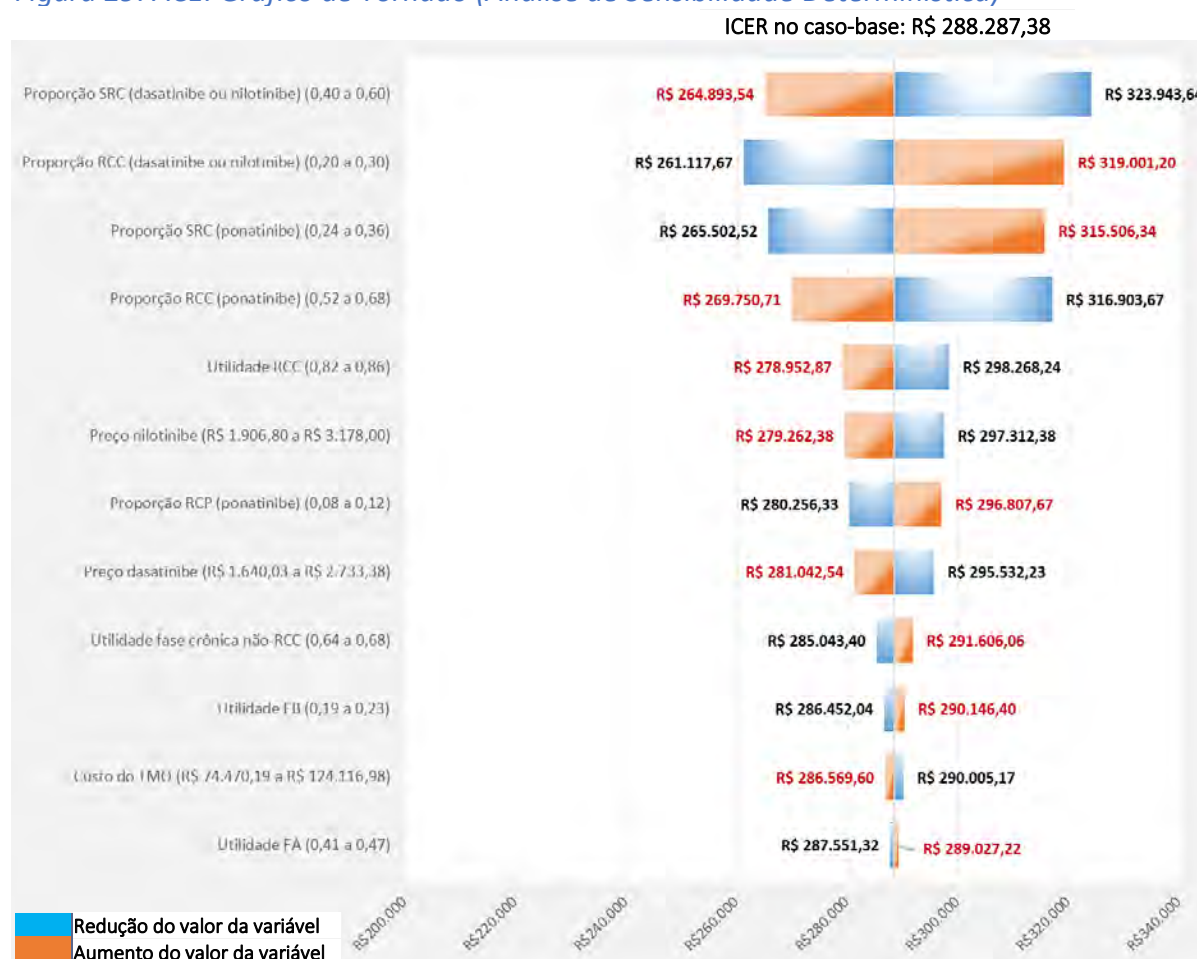
Tabela 60: Lista de variáveis simuladas na Análise de Sensibilidade Determinística

Custo de acompanhamento na LMC estável	Preço do ponatinibe
Custo de acompanhamento na LMC em progressão	Proporção de dasatinibe versus nilotinibe
Custo de acompanhamento na LMC-FC em RCC	Proporção que descontinua ponatinibe na falha
Custo de acompanhamento na LMC-FC em RCP	Proporção que utiliza TMO na progressão
Custo de EAs (dasatinibe)	Proporção RCC (dasatinibe ou nilotinibe)
Custo de EAs (nilotinibe)	Proporção RCC (ponatinibe)
Custo de EAs (ponatinibe)	Proporção RCP (dasatinibe ou nilotinibe)
Custo do TMO	Proporção RCP (ponatinibe)
Descontinuação por EAs (dasatinibe)	Proporção SRC (dasatinibe ou nilotinibe)
Descontinuação por EAs (nilotinibe)	Proporção SRC (ponatinibe)
Descontinuação por EAs (ponatinibe)	Risco EA arterial periférico (ponatinibe)
Desutilidade por EAs	Risco EA cardiovascular (ponatinibe)
Preço do dasatinibe	Risco EA cerebrovascular (ponatinibe)
Preço do nilotinibe	Risco EA trombose venosa profunda (ponatinibe)

Legenda: EA = Evento Adverso; LMC = Leucemia Mieloide Crônica; LMC-CB = LMC em Crise Blástica; LMC-FA = LMC em Fase Acelerada; LMC-FC = LMC em Fase Crônica; RCC = Resposta Citogenética Completa; RCP = Resposta Citogenética Parcial; SRC = Sem Resposta Citogenética; TMO = Transplante de Medula Óssea

Usando esses parâmetros, em 12 deles pudemos identificar variações de maior significado na ASD, conforme pode ser observado na Figura 29.

Figura 29: ACE: Gráfico de Tornado (Análise de Sensibilidade Determinística)



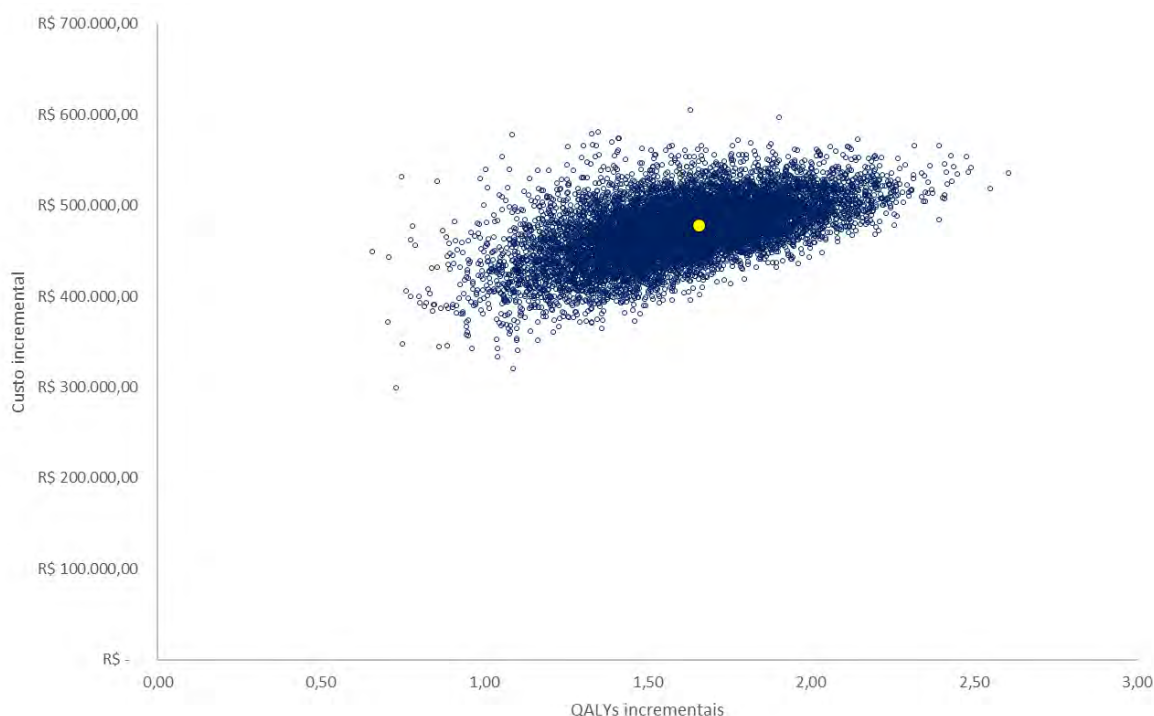
Legendas: vide Tabela 60, acima

Obs.: os preços apresentados para o dasatinibe e nilotinibe nesse gráfico são apenas teóricos e resultam da multiplicação do preço unitário usado na simulação pelo número de unidades em cada caixa (30 comprimidos para dasatinibe e 112 cápsulas para nilotinibe).

5.1.2.3. ACE – Caso-Base: 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 os Erros-Padrão apresentados na Tabela 48 (pág. 141). Os resultados da ASP estão representados pelo gráfico de dispersão da Figura 30.

Figura 30: Modelo de ACE - análise de sensibilidade probabilística



Analisando o conjunto dos 10.000 resultados obtidos pela ASP, observa-se uma alta concentração de resultados das iterações. O ponto amarelo ao centro do gráfico representa o valor médio do ICER de R\$ 300.759,72, com um desvio-padrão de $\pm$ R\$ 44.370,16. Estes dados mostram que o modelo, as variáveis e os valores resultantes são bastante robustos.

Empregando os resultados individuais das 10.000 iterações da ASP, foi calculado o intervalo de confiança para os resultados mais importantes de cada braço da análise.

	Ponatinibe		Grupo-controle	
	QALYs	Custo	QALYs	Custo
Média	4,81	R\$ 626.839,37	3,20	R\$ 153.744,76
Desvio-Padrão	$\pm$ 0,35	$\pm$ R\$ 40.604,22	$\pm$ 0,28	$\pm$ R\$ 10.402,93
Erro-Padrão	$\pm$ 0,0035	$\pm$ R\$ 406,02	$\pm$ 0,0055	$\pm$ R\$ 104,02
IC95%*	4,800 a 4,831	R\$ 626.043 a R\$ 627.635	3,193 a 3,205	R\$ 153.540 a R\$ 153.948

* Os centavos foram suprimidos na apresentação dos custos, por razões de espaço.

5.1.2.4. ACE: Análises de sensibilidade especiais

Neste capítulo, iremos apresentar algumas análises de sensibilidade não rotineiras, para colaborar na avaliação deste pedido de incorporação do ponatinibe.

ACE – Comparação de ponatinibe vs dasatinibe e nilotinibe em condições de preço isonômicas

No entanto, do ponto de vista do fornecedor, os preços de dasatinibe e nilotinibe usados no Caso-Base são adotados em condições profundamente desiguais, já que foram usados valores negociados entre o Ministério da Saúde e os fornecedores de dasatinibe e nilotinibe. Além disso, são medicamentos com mais de uma década de comercialização e, no caso do dasatinibe, estão sujeitos à competição com genéricos e similares.

A Figura 31 mostra os resultados do ACE com o uso dos preços de dasatinibe e nilotinibe com valores de PMVG 18%, na Lista Positiva, já considerando a atualização de preços da lista da CMED. O preço do ponatinibe foi definido como sendo o da lista da CMED do ano de 2023, na Lista Positiva (12% de redução) e com o desconto de 30%. Sob essas hipóteses, o resultado desta análise de sensibilidade mostra que o uso do ponatinibe apresentaria um valor de ICER de R\$ 32.810,92, abaixo do limiar estabelecido pela CONITEC.

Figura 31 ACE – Análise de sensibilidade especial: ICER sob isonomia de condições comerciais

Indicador	Ponatinibe	Dasatinibe ou Nilotinibe	Valores incrementais
Custos com os ITQs	R\$ 705.859,76	R\$ 636.696,14	R\$ 69.163,62
Custos totais	R\$ 737.196,33	R\$ 682.800,40	R\$ 54.395,93
Custo / QALY ganho			R\$ 32.810,92

Obs.: nesta simulação, os preços atribuídos a cada produto foram: a. Dasatinibe: R\$ 417,09 / comprimido 100 mg; b. Nilotinibe: R\$ 137,22 / cápsula de 200 mg (R\$ 548,88/dia); e c. Ponatinibe: R\$ 231,10 / comprimido de 15 mg e R\$ 521,50 / comprimido de 45 mg.

ACE – Variação no custo médio dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas

Conforme foi citado no item “Custos dos transplantes de medula óssea (TMO e TCTH) (página 145), o preço dos TMOs aplicado no Caso-Base foi obtido de uma média de registros do SIH/SUS do DATASUS, apenas para os códigos 0505010011 e 0505010020*. Essa metodologia certamente subestima os custos desse procedimento, pelo fato de resumir os custos a um corte transversal (captura apenas a internação hospitalar) e não inclui os custos anteriores e posteriores aos procedimentos. O estudo de Vargas *et al.* (2021)¹⁰⁷ fez uma análise mais profunda desses custos e mostrou valores muito maiores do que aqueles utilizados na nossa simulação (Tabela 52).

Sem alterar nenhuma outra variável e aplicando as médias dos valores mencionados nesse estudo para os TCTH aparentados (R\$ 352.087) e não-aparentados (R\$ 920.333) ao modelo de

* 0505010011 TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA – APARENTADO; 0505010020 TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS DE MEDULA ÓSSEA - NÃO APARENTADO

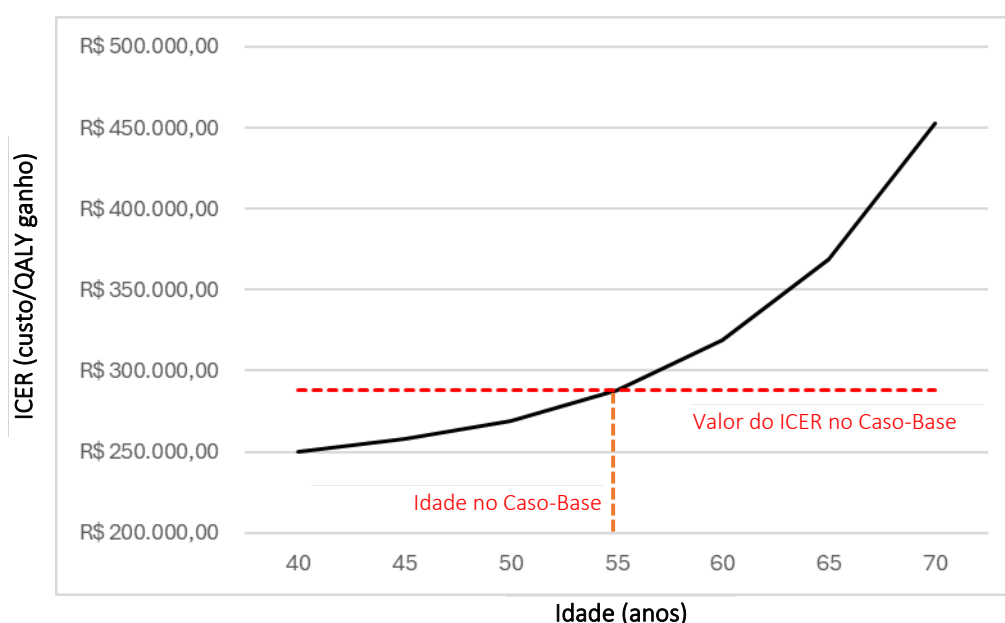
ACE, o valor do ICER é reduzido de R\$ 288.287,38 para R\$ 251.132,63, uma redução de 14%.

Não aplicamos o valor dessa publicação à nossa ACE porque entendemos que não há condições de generalizar esses valores para o SUS como um todo, já que o estudo foi feito em uma instituição de altíssimo padrão, além de ter utilizado uma amostragem pequena de pacientes. No entanto, vale reconhecer que, caso as diferenças observadas entre os custos resultantes dessa pesquisa e aqueles que são passíveis de obtenção através do DATASUS fossem observadas para os demais custos que foram coletados para esta ACE, é possível pressupor que os resultados seriam mais favoráveis para o ponatinibe.

ACE – Variação da idade de início do tratamento

A simulação resultante do modelo desenvolvido para este PTC mostra que a idade influi sobremaneira no valor de ICER. No início do tratamento com o ponatinibe, o envelhecimento está associado a um aumento no valor do ICER (Figura 32)

Figura 32 ACE - Variação da idade de início do tratamento



5.2. 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”¹¹³.

AIO – 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. A população brasileira com idade >18 anos (157.387.676) foi extraída de dados do Censo 2022 do IBGE¹¹⁴. A idade adulta foi selecionada devido à indicação aprovada para o ponatinibe (segundo a bula de Iclusig^{®69}).

Para identificar o número de brasileiros que são exclusivamente dependentes do SUS, foi consultado o site TabNet da ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar¹¹⁵ para coletar o número de indivíduos que estão cobertos por planos de saúde privados. Em dezembro de 2023, este número era de 50.882.113 indivíduos, o que correspondia a aproximadamente 25,1% da população.

Para a incidência das leucemias em geral foi adotado o valor mencionado na publicação do INCA “*Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil*”²³, que cita 4,75 e 3,95 novos casos por ano para cada 100.000 homens ou mulheres, respectivamente*. Entre todas as leucemias, a proporção de LMC no volume total foi estimada por Jabbour E *et al.* (2016) em 15%¹⁴.

Segundo Hochhaus *et al.* (2017)¹¹⁶ e Milojkovic *et al.* (2012)³⁹, cerca de 10% dos pacientes com LMC no tratamento em 2ª linha são refratários ou tornam-se resistentes ao tratamento com ITQs de 2ª G.

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 61.

Tabela 61: Estimativas do potencial de pacientes elegíveis para uso de ponatinibe

Cálculo da prevalência em 2023			
Prevalência da LMC no Brasil em 2023 ¹¹⁷			11.540
População adulta >18 anos (77,5%) ¹¹⁴			8.944
Pacientes apresentando falha aos ITQs de 2ª G (10%) ^{39,116}			894
População exclusivamente dependente do SUS (74,9%) ^a			671
Cálculo da incidência anual			
	Homens	Mulheres	Total
População brasileira adulta (≥18 anos) em 2022 ¹¹⁴	75.183.811	82.203.865	157.387.676
Estimativa de novos casos de leucemias ^{b 23}	4,75	3,95	
Número calculado de novos casos de leucemias	3.571	3.247	6.818
Proporção de LMC entre as leucemias (15%) ¹⁴			2.045
Pacientes apresentando falha aos ITQs de 2ª G (10%) ^{39,116}			205
População exclusivamente dependente do SUS (74,9%) ^a			153

^a = porcentagem calculada com base na população brasileira total¹¹⁴ versus beneficiários de planos de saúde privados¹¹⁵

^b = Valores para cada 100.000 habitantes ano, em taxas ajustadas²³

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

* Em números ajustados pela população-padrão mundial (1960)²³

“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”.

Cumprе mencionar que os custos são calculados com base em todos os elementos presentes ao tratamento da LMC para o ponatinibe e o grupo-controle, e não apenas o preço dos medicamentos. Os cálculos são extraídos diretamente da simulação gerada pela Análise de Custo-Efetividade.

AIO – Probabilidades de respostas clínicas e de eventos adversos

As possíveis respostas dos pacientes a cada opção de tratamento, incluindo dados de eficácia, mortalidade e eventos adversos, com suas respectivas probabilidades de ocorrência em cada ano, são apresentadas pela Tabela 62.

Tabela 62: 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 = cardiovascular; EA = evento adverso; FA = Fase acelerada; RCC = Resposta citogenética completa; RCP = Resposta citogenética parcial; TEV = Tromboembolismo venoso

Fontes: 5,72,97,98

AIO – Opções de market share na adoção do ponatinibe

Conforme é bem conhecido, todos os medicamentos passam por um ciclo de vida relacionado às proporções de seu consumo em relação às alternativas de tratamento; em geral, o volume de prescrições inicia em níveis baixos e pode aumentar com o tempo, com a conscientização dos prescritores e com a disponibilidade orçamentária.

No caso do ponatinibe, entendemos que apesar das características únicas desse fármaco em benefício dos pacientes com LMC-FC que apresentam falha ao tratamento em 2ª linha com ITQs de 2ª G, e observando os valores atualmente reembolsados para as várias linhas de tratamento da LMC (Tabela 63), a ausência de uma APAC (Autorização para Procedimento de Alta Complexidade) com um valor compatível com o gasto por ciclo de tratamento (aproximadamente R\$ 23.600,00 para cada 90 dias) será um fator inibitório para a prescrição.

Tabela 63: Procedimentos e valores previstos no SUS para o tratamento da LMC

Procedimentos	Valores
03.04.03.008-2 - QUIMIOTERAPIA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE BLÁSTICA - MARCADOR POSITIVO - 2ª LINHA	R\$ 85,00
03.04.03.009-0 - QUIMIOTERAPIA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE BLASTICA - MARCADOR POSITIVO - SEM FASE CRÔNICA OU DE TRANSFORMAÇÃO ANTERIOR (1ª LINHA)	R\$ 17,00
03.04.03.010-4 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE BLÁSTICA - MARCADOR POSITIVO-3ª LINHA	R\$ 1.736,20
03.04.03.011-2 - QUIMIOTERAPIA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA - MARCADOR POSITIVO - 1ª LINHA.	R\$ 17,00
03.04.03.012-0 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA - MARCADOR POSITIVO - 3ª LINHA	R\$ 2.535,50
03.04.03.013-9 - QUMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE DE TRANSFORMAÇÃO - MARCADOR POSITIVO - 3ª LINHA	R\$ 1.401,20
03.04.03.014-7 - QUIMIOTERAPIA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE DE TRANSFORMAÇÃO - MARCADOR POSITIVO - 2ªLINHA	R\$ 17,00
03.04.03.015-5 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE DE TRANSFORMAÇÃO - MARCADOR POSITIVO - SEM FASE CRONICA ANTERIOR (1ª LINHA)	R\$ 17,00
03.04.03.022-8 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA - MARCADOR POSITIVO - 2ª LINHA	R\$ 17,00

Fonte: ¹⁰⁸

Desta forma, optamos por um cenário bastante conservador para o *market share* do ponatinibe, e adicionamos dois cenários alternativos que supõe um aumento mais acelerado no consumo e outro com um crescimento mais reduzido, ambos em relação ao cenário-base (Tabela 64).

Tabela 64 AIO: Cenários simulados no market share do ponatinibe

	Cenário base	Cenário alternativo 1	Cenário alternativo 2
Ano 1	10%	20%	5%
Ano 2	15%	30%	10%
Ano 3	30%	35%	15%
Ano 4	35%	45%	20%
Ano 5	40%	50%	30%

Obs.: AIO = Análise de Impacto Orçamentário

5.2.1. 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 G se apresenta como mostra a Figura 33, para o cenário-base:

Figura 33 AIO – cenário-base: custos incrementais para a incorporação de ponatinibe

Ano	Novos pacientes	Pacientes em tratamento*	Ponatinibe	Grupo controle	Custo incremental
1	67	59	R\$ 3.232.522,52	R\$ 1.874.711,26	R\$ 1.357.811,27
2	101	137	R\$ 7.058.712,03	R\$ 4.318.594,49	R\$ 2.740.117,54
3	201	291	R\$ 14.658.218,47	R\$ 8.840.316,48	R\$ 5.817.901,98
4	235	450	R\$ 21.701.455,29	R\$ 13.179.455,91	R\$ 8.521.999,38
5	268	618	R\$ 28.604.084,37	R\$ 17.146.563,87	R\$ 11.457.520,50
Total em 5 anos			R\$ 75.254.992,68	R\$ 45.359.642,02	R\$ 29.895.350,66

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), aos quais se somam os novos pacientes (incidência) a cada ano, valores sobre os quais se aplicam as taxas de *market share* (Tabela 64).

O resultado apresentado pela Figura 34 mostra que, nas condições do cenário-base, a inclusão do ponatinibe implica em um impacto orçamentário de R\$ 29.895.350,66 nos primeiros 5 anos de incorporação.

Para o cenário-base, a Figura 34 apresenta a forma pela qual os custos incrementais se apresentaram por cada categoria, podendo-se perceber que o uso do ponatinibe permitiu reduzir os custos com a realização de TCTHs e do acompanhamento dos pacientes, por reduzir a frequência pela qual estes recursos são consumidos. A redução dos custos com TCTHs foi de aproximadamente 35% (de um valor de R\$ 34.176.163,46 no grupo-controle para R\$ 22.379.624,82 no grupo ponatinibe, em 5 anos). Tais custos são calculados com base em cortes transversais da linha temporal dos TCTHs, podendo ser significativamente maiores quando se considera o custo total desse tratamento, conforme foi mencionado acima.

Figura 34 AIO - cenário-base: custos incrementais por categorias

Ano	ITQs	TCTH	Follow-up	Eventos adversos	Incrementos anuais
Ano 1	1.898.706,03	- 540.654,94	- 5.607,69	5.367,88	1.357.811,27
Ano 2	3.922.724,08	- 1.175.707,55	- 16.890,20	9.991,20	2.740.117,54
Ano 3	8.193.484,70	- 2.359.157,48	- 37.117,88	20.692,64	5.817.901,98
Ano 4	11.957.964,36	- 3.401.513,86	- 63.078,91	28.627,79	8.521.999,38
Ano 5	15.831.087,23	- 4.319.504,80	- 90.985,77	36.923,83	11.457.520,50
Totais	41.803.966,41	- 11.796.538,63	- 213.680,46	101.603,34	29.895.350,66

Obs.: valores em R\$; as letras em vermelho representam números negativos

Os cenários alternativos obtidos apenas com a variação do *market share* mostram os resultados apresentados pela Figura 35.

Figura 35 AIO: cenário-base e alternativos ao market share

Ano	Cenário Base	Cenário Alternativo 1	Cenário Alternativo 2
Ano 1	R\$ 1.357.811,27	R\$ 2.715.622,53	R\$ 678.905,63
Ano 2	R\$ 2.740.117,54	R\$ 5.480.235,07	R\$ 1.709.511,58
Ano 3	R\$ 5.817.901,98	R\$ 8.241.275,80	R\$ 3.084.801,15
Ano 4	R\$ 8.521.999,38	R\$ 11.890.969,00	R\$ 4.772.794,31
Ano 5	R\$ 11.457.520,50	R\$ 15.359.687,53	R\$ 7.418.773,47
Totais	R\$ 29.895.350,66	R\$ 43.687.789,94	R\$ 17.664.786,16

6. 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 com citotóxicos e interferon, que os antecederam. Os ITQs progrediram a partir do imatinibe (1ª geração) para outros ITQs (chamados de 2ª G), dos quais destacam-se o dasatinibe (lançado nos EUA em 2006) e o nilotinibe (lançado em 2007), por estarem há mais tempo aprovados no Brasil, e ainda o bosutinibe (lançado em 2012); e, desde 2019, foi aprovado no Brasil o primeiro ITQs de 3ª geração, o ponatinibe (lançado nos EUA em 2012), que apenas neste ano foi acompanhado pelo asciminibe (lançado em 2021).

Embora o imatinibe tenha sido uma pedra angular no tratamento das leucemias, sendo aplicado como a 1ª linha de tratamento, infelizmente a doença deixa de responder após algum tempo, manifestando-se inicialmente através do aumento dos níveis do gene BCR::ABL1, seguido de hiperproliferação de granulócitos em várias fases de maturação, os quais deixam de realizar as suas funções normais. Antes que esse quadro se agrave, preconiza-se iniciar o tratamento de 2ª linha com um ITQ de 2ª G; porém, assim como ocorre com o imatinibe, a resposta ao tratamento pode ser pedida, novamente com evolução da doença. Nesse momento, o tratamento farmacológico passa a requerer uma evolução, que é representada pelos ITQs de 3ª G, dos quais o ponatinibe foi o primeiro desta classe.

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 G (dasatinibe ou nilotinibe) que estava sendo usado, ou substituí-lo pelo outro ITQ de 2ª G. 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 higidez suficiente para esse procedimento.

Desta forma, o tratamento dos pacientes de LMC-FC que, no cenário da 1ª linha e da 2ª linha, deixaram de responder aos ITQs de 2ª G, constitui uma **necessidade médica que não estava atendida até o surgimento do ponatinibe**, o primeiro ITQ de 3ª G lançado mundialmente.

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 ⁵:

- Para os pacientes que se encontravam com LMC-FC:
 - 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 RCP (Resposta Citogenética Principal)
 - o O tempo médio para atingir a RCP a partir do início do tratamento foi 2,9 meses
- Para os pacientes que se encontravam com LMC-FA 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-FC para pacientes que se mostraram resistentes ou intolerantes a ITQs de 2ª G. 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

Um estudo retrospectivo recentemente publicado (2022), contendo dados de mundo real e análises comparativas entre o ponatinibe e os ITQs de 2ª G no cenário da LMC-FC após falha em 2ª linha, comprovou benefícios que superaram os resultados anteriores oriundos de ECRs. Análises de grupos pareados mostrou que a SLP (Sobrevida Livre de Progressão) em 3 anos foi observada para 81% dos pacientes tratados com ponatinibe versus 51% ($p < 0,001$) daqueles tratados com ITQs de 2ª G e a SG (Sobrevida Global) em 3 anos foi de 88% vs. 80% ($p = 0,023$), respectivamente⁷.

Um outro recentemente publicado (2023) estudo retrospectivo, não comparativo, com dados de mundo real, mostrou que as taxas de sobrevida global em pacientes tratados com ponatinibe após falha na 2ª linha a ITQs de 2ª G foram de 77% e 58% em 5 e 10 anos, respectivamente. Valores expressivos da Razão de Riscos (HR) a favor do ponatinibe foram identificados em subgrupos de pacientes que haviam atingido RMM ou RMP na terapia anterior (HR 18, IC95% 1,8 a 183,2; $p < 0,01$) e presença da mutação T315I (HR 4,5; IC95% 1,2 a 17,2; $p = 0,01$). Outro achado deste estudo foi uma frequência relativamente baixa de EAs emergentes ao tratamento com o ponatinibe, mas entre os pacientes que mais haviam apresentado EAs, foi encontrada uma relação com o uso prévio de nilotinibe².

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 estudados⁵, enquanto as informações das bulas do nilotinibe¹⁰⁰ e do dasatinibe¹⁰⁵ 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 G, incluindo em 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 G.

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, assim como preços de dasatinibe e nilotinibe que representam descontos de 83% em relação ao PMVG 18%, enquanto o ponatinibe foi simulado com o PMVG 18% e um desconto de 30%.

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\$ 288.287,38 por QALY ganho, com a comprovação, pelas análises de sensibilidade, que os resultados são bastante robustos.

Na Análise de Impacto Orçamentário, foi estimado que nos primeiros 5 anos de utilização o ponatinibe no lugar de dasatinibe/nilotinibe irá gerar um impacto incremental de R\$ 29.895.350,66 no cenário-base.

O resultado do ICER para a comparação realizada neste estudo mostra valores superiores ao limiar definido pela CONITEC, porém a comparação entre o ponatinibe e os ITQs de 2ª geração poderia ser considerada inadequada, já que o uso do dasatinibe e do nilotinibe após a falha desses mesmos fármacos em 2ª linha visa apenas gerar um breve alongamento da sobrevida, enquanto o ponatinibe tem o potencial de gerar tempos de sobrevida bem mais expressivos (p.ex., 77% e 58% em 5 e 10 anos ⁷). Poder-se-ia questionar o porquê de os resultados do modelo de Análise de Custo-Efetividade não terem oferecido o mesmo benefício, mas a razão repousa no fato de que a modelagem foi elaborada com dados dos ensaios clínicos disponíveis, enquanto as taxas de sobrevida citadas provêm de um estudo retrospectivo, o que poderia ser questionado pela CONITEC.

Isso posto, a Pint Pharma vem requerer à CONITEC a nova avaliação do pedido de incorporação, no SUS, do ponatinibe para o tratamento da LMC, certa de que será percebido que este medicamento é uma evolução natural do tratamento desta doença, que em poucos anos será o padrão de tratamento na 3ª linha da LMC com benefícios para todos os pacientes.

7. Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério 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. Abdelmagid MG, Al-Kali A, Litzow MR, et al. Real-world experience with ponatinib therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia: impact of depth of response on survival and prior exposure to nilotinib on arterial occlusive events. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):1-9. doi:10.1038/s41408-023-00891-x
3. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. doi:10.6004/jnccn.2024.0007
4. Cortes JE, Kim DW, 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
5. Cortes JE, Kim DWW, 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
6. 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
7. Jabbour EJ, Sasaki K, Haddad FG, et al. The outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with third-line BCR::ABL1 tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol.* 2023;98(4):658-665. doi:10.1002/ajh.26852
8. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec aprova proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde. Published 2022. Accessed March 28, 2024. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/conitec-aprova-proposta-de-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-lce-nas-decisoes-em-saude>
9. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação n. 845 - ponatinibe. Published 2023. Accessed February 22, 2024. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/ponatinibe-no-tratamento-de-resgate-de-pacientes-com-leucemia-mieloide-cronica-em-que-houve-falha-de-inibidores-de-tirosinoquinase-de-segunda-geracao>
10. Lockwood W. Leukemia: AML, CML, ALL and CLL. Published 2019. Accessed August 20, 2021. <https://www.rn.org/courses/coursematerial-242.pdf>
11. 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
12. 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
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. 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
16. Losson H, Schneckeburger M, Dicato M, Diederich M. HDAC6—An Emerging Target Against Chronic Myeloid Leukemia? *Cancers (Basel).* 2020;12(2):318. doi:10.3390/cancers12020318

17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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>
22. Atallah E, Saini L, Maegawa R, Rajput T, Corbin R, Viana R. Therapy for patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia previously treated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors: a systematic literature review. *Ther Adv Hematol*. 2023;14(6):259-261. doi:10.1177/20406207221150305
23. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estimativa do câncer no Brasil. Published 2023. Accessed March 3, 2024. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/por-neoplasia-taxas-ajustadas>
24. 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
25. 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
26. 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
27. Lange T, Deininger MW. Molecular diagnostics in chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Med Diagn*. 2010;4(2):113-124. doi:10.1517/17530050903483187
28. 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
29. 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>
30. 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
31. 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
32. NCCN. Chronic Myeloid Leukemia Version 1.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
33. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, 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
34. 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

35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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.
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevörn 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
50. 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
51. 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
52. Silva MJS, Souza PGVD de. Desenvolvimento De Doenças E Complicações Após Transplante De Medula Óssea / Development of Disease and Subsequent Complications of Bone Marrow Transplantation. *Brazilian J Dev*. 2020;6(12):98279-98294. doi:10.34117/bjdv6n12-354
53. 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
54. 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
 55. 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
 56. 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
 57. 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
 58. European Leukemia Net. Calculation of Relative Risk of CML Patients. Accessed March 10, 2024. https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/
 59. 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
 60. 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
 61. 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
 62. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, 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
 63. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, 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
 64. 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>
 65. 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
 66. 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
 67. 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>
 68. 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
 69. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Iclusig - Bula para profissionais de saúde. Consulta a medicamentos. Published 2019. Accessed February 22, 2024. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351750852201820/>
 70. Brasil - MS/CMED (Camara de Regulação do Mercado Farmacêutico), Brasil - MS/CMED. Lista de Preços Máximos de Medicamentos no Brasil para Venda ao Governo (PMVG) - 14/03/2024. Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico, CMED. Published 2024. Accessed February 24, 2024. <https://www.gov.br/anvisa/pt->

- br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/xls_conformidade
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. 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
79. 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
80. CONITEC. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científico. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia.
81. 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
82. 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
83. 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.
84. 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>
85. 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
86. 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

87. 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
88. 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
89. 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*.
90. 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>
91. 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>
92. 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
93. 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
94. 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>
95. 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
96. 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 November 20, 2023. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf
97. 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
98. 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
99. Brasil - IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Tábuas Completas de Mortalidade - 2021. Accessed March 2, 2024. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?edicao=35598&t=resultados>
100. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tassigna (nilotinibe): bula do profissional de saúde. Published 2022. Accessed August 1, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
101. 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

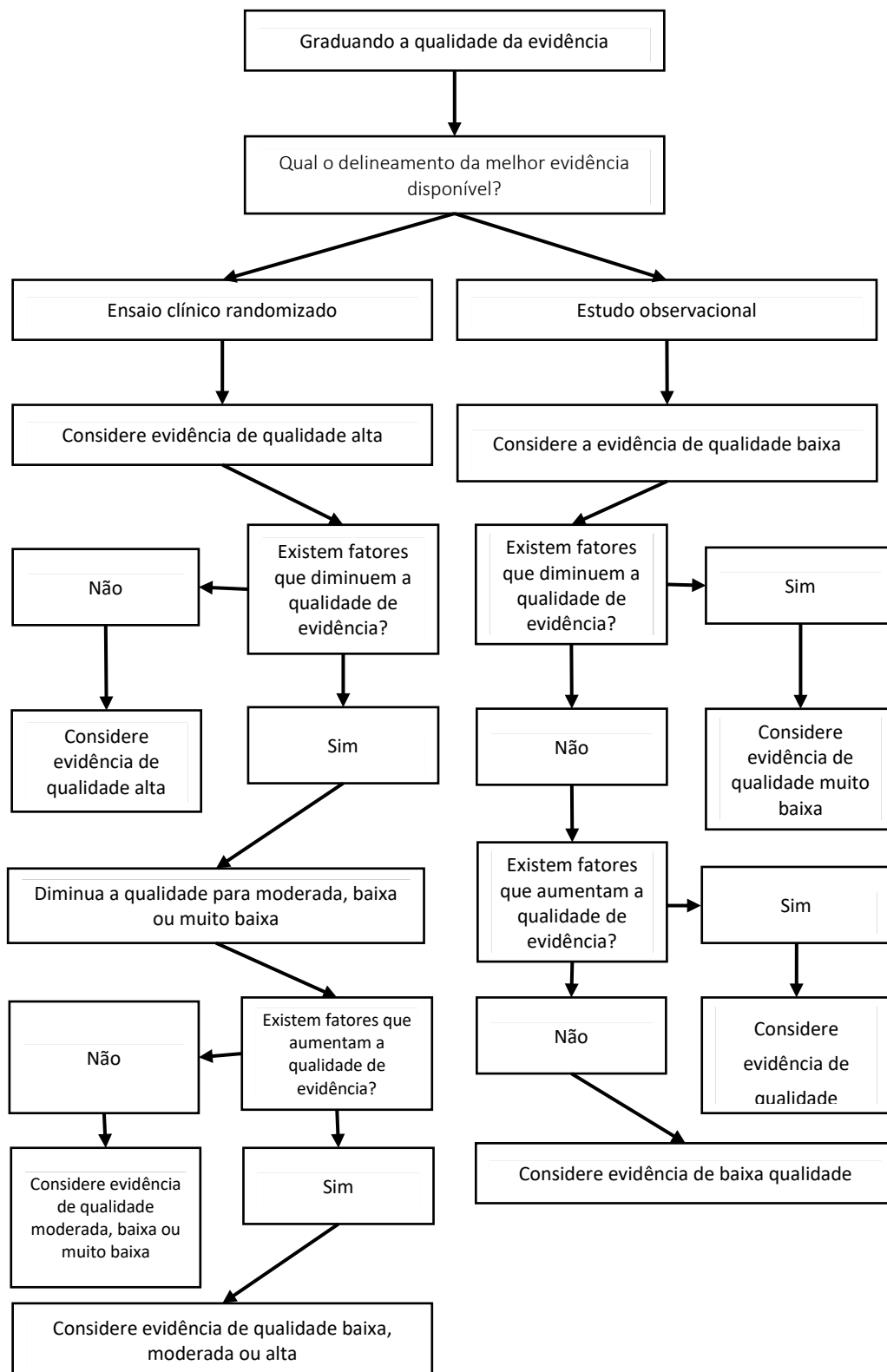
102. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-2259. doi:10.1056/NEJMoa0912614
103. Cortes J, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. NCT01207440 Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (PACE). Accessed August 3, 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01207440>
104. 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
105. 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/>
106. Brasil - Ministério da Saúde, Brasil - MS/DATASUS Hospitalar, Brasil - Ministério da Saúde. Informações de Saúde: Produção Hospitalar (SIH/SUS). DATASUS. Published 2023. Accessed June 5, 2022. <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/assistencia-a-saude>
107. Vargas D, David C, Horvath J, et al. The use of micro-costing in an economic analysis of allogeneic HSCT in Brazil. *J Bras Econ da Saúde*. 2021;13(2):166-174. doi:10.21115/jbes.v13.n2.p166-74
108. 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 2024. Accessed March 5, 2024. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
109. Brasil - MS/Departamento de Informática. SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS. DATASUS. Published 2024. Accessed March 1, 2024. <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/>
110. Brasil - MS/Departamento de Informática. SIH/SUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS. DATASUS - TABNET. Accessed March 1, 2024. <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>
111. AMB AMB. CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 5a edição. Published 2018. <https://amb.org.br/cbhpm/>
112. 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
113. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2012. Accessed November 20, 2023. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf
114. Brasil - IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo 2022 - Panorama. Published 2023. Accessed February 15, 2024. https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/?utm_source=ibge&utm_medium=home&utm_campaign=portal
115. Brasil - ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar. Beneficiários de planos privados de saúde. Dados e Indicadores do Setor. Published 2023. Accessed April 3, 2023. <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>
116. 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
117. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Leucemia. Síntese de Resultados e Comentários. Published 2023. Accessed March 20, 2024. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados->

e-comentarios

118. 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 1a edição eletrônica com atualizações da 4a edição impressa. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde.
119. 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
120. 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

8. Anexo I – Qualidade da Evidência

Fluxograma para a avaliação da qualidade de evidências



Fonte: ¹¹⁸

9. Anexo II – Escores usados para o prognóstico da LMC

Escores para prognóstico na LMC

Fontes: ^{35,119}

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%).

10. Anexo III – Detalhamento de dados dos EAs – probabilidades e custos

Tabela 65: Frequências dos eventos adversos utilizadas no modelo econômico

Ponatinibe ⁴		
	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 ¹⁰⁵		
	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
Nilotinibe ¹⁰⁰		
	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 66 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)¹⁰⁹ e do SIH (Sistema de Informações Hospitalares)¹⁰⁶, 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 66: 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 67: 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 mieloide crônica	8	R\$ 2.745,32	R\$ 1.865,87
	C92.9 - Leucemia mieloide, não especificada	5	R\$ 2.935,11	R\$ 1.327,27
0304100013 - TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLOGICO	C92.1 - Leucemia mieloide crônica	347	R\$ 541,04	R\$ 802,77
	C92.9 - Leucemia mieloide, não especificada	142	R\$ 491,62	R\$ 555,50
0304100021 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLOGICO	C92.1 - Leucemia mieloide crônica	602	R\$ 1.077,73	R\$ 1.370,91
	C92.9 - Leucemia mieloide, 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

11. 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/g/?nomeProduto=Iclusig>