Brasília, DF | Setembro de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 845

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

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório
Jessica Yumi Matuoka – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento do horizonte tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Aline do Nascimento
Thaís Conceição Borges

Perspectiva do paciente
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão
Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação
Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão
Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. 18
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. 20
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. 21
Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pela parecerista. 23
Quadro 5. Resultados de eficácia/ efetividade dos estudos incluídos na busca da parecerista. 31
Quadro 6. Resultados de segurança dos estudos incluídos na busca da parecerista. 39
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência do ponatinibe por meio do GRADE a partir de ECR. 49
Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência do ponatinibe por meio do GRADE a partir de estudos de intervenção não randomizados. 51
Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência da comparação ponatinibe vs. transplante de células-tronco alogênico por meio do GRADE. 53
Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência da comparação ponatinibe vs. inibidores de tirosina-quinase de segunda geração por meio do GRADE. 54
Quadro 11. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pela parecerista. 56
Quadro 12. Preço dos medicamentos pagos em compras públicas federais nos últimos 12 meses (Busca de 17/02/2022 a 17/02/2023). 61
Quadro 13. Resultados atualizados de análise de custo-efetividade considerando preço de compras públicas no BPS. 62
Quadro 14. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da parecerista. 62
Quadro 15. Análise complementar de impacto orçamentário. 65
Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica com falha aos ITQs de 2ª geração. 68
Quadro 17. Desfechos avaliados para o tratamento com olverembatinib em pacientes LMC em fase crônica e acelerada. 70
Quadro 18. Desfechos avaliados para o tratamento com olverembatinib no seguimento de três anos em pacientes com LMC em fase crônica. 71
Quadro 19. Desfechos avaliados para o tratamento com olverembatinib no seguimento de três anos em pacientes com LMC em fase acelerada. 71
Quadro 20. Perfil dos participantes da CP nº 23/2023 em formulário técnico-científico. 76
Quadro 21. Perfil dos participantes da CP nº 23/2023 em formulário de experiência e opinião. 83
Quadro 22. Anexos e estudos apresentados nos comentários da CP nº 23/2023. 90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Avaliação da resposta terapêutica. 17
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. 22
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pela parecerista. 25
Figura 4. Risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática. 46
Figura 5. Risco de viés do estudo observacional comparativo incluído na revisão sistemática. 46
Figura 6. Avaliação crítica dos estudos de braço único incluídos na revisão sistemática. 47
Figura 7. Avaliação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante. 48
Figura 8. Diagrama de Markov do modelo econômico apresentado pelo demandante. 58
Figura 9. Resultados da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante. 59
Figura 10. Análise de custo-efetividade complementar considerando-se PMVG 18% para ponatinibe. 59

Figura 11. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante. 60
Figura 12. Scatterplot resultante da análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante. 61
Figura 13. Impacto orçamentário da adoção de ponatinibe no cenário base. 64
Figura 14. Impacto orçamentário nos diferentes cenários. 64
Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade determinística. 65

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 7

2. CONFLITO DE INTERESSES 7

3. SUMÁRIO EXECUTIVO 8

4. INTRODUÇÃO 12

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 12

4.2. Diagnóstico 13

4.3. Tratamento recomendado 14

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 18

5.1. Informações gerais 18

5.2. Preço proposto da tecnologia 20

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 20

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante 20

6.2. Busca e seleção de estudos realizada pela parecerista 23

6.3. Detalhamento dos estudos 25

6.3.1. Síntese dos dados conduzida pelo demandante 26

6.3.2. Síntese dos resultados pela parecerista 27

6.4. Efeitos da tecnologia 43

6.4.1. Efeitos desejáveis da tecnologia 43

6.4.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia 44

6.5. Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante 45

6.6. Risco de viés dos estudos de acordo com análise da parecerista 46

6.7. Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante 47

6.8. Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com a parecerista 48

6.9. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 55

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 56

7.1. Avaliação econômica 56

7.1.1. Apresentação do modelo de avaliação econômica 56

7.1.2. Resultados da avaliação econômica – demandante 58

7.1.3. Análise de sensibilidade da avaliação econômica – demandante 59

7.1.4. Resultados da avaliação econômica – parecerista 61

7.2. Impacto orçamentário 62

7.2.1. Apresentação do modelo de impacto orçamentário 62

7.2.2. Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade – demandante 64

7.2.3. Análise de impacto orçamentário adicional conduzida pela parecerista 65

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 66

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 66

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS 72

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE 73

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 74

13. CONSULTA PÚBLICA 75

13.1. Contribuições técnico-científicas 75

13.1.1. Perfil dos participantes 75

13.1.2. Síntese das contribuições técnico-científicas 77

13.2. Contribuições de experiência ou opinião 82

13.2.1. Perfil dos participantes 83

13.2.2. Síntese das contribuições de experiência ou opinião 84

13.2.3. Experiências relacionadas ao tratamento da LMC 86

13.2.4. Anexos 90

13.3. Análise global das contribuições 93

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 94

15. DECISÃO 95

16. REFERÊNCIAS 95

APÊNDICES 102

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em dezembro de 2022 pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) sobre a eficácia, segurança, custo e impacto orçamentário da ampliação de uso do Ponatinibe como tratamento alternativo em pacientes que são resistentes e/ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. SUMÁRIO EXECUTIVO

Tecnologia: Ponatinibe (Iclusig®)

Indicação: Tratamento alternativo em pacientes que são resistentes e/ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe (ITQ – inibidores de tirosinoquinase de segunda geração) e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa com incidência de 1-2 casos por 100.000 adultos, e responsável por aproximadamente 15% dos casos recém diagnosticados de leucemia em adultos. A patogênese da LMC origina-se da fusão do gene Abelson da leucemia murina (ABL), no cromossomo 9, com o ponto de interrupção do gene da região de agrupamento (BCR) no cromossomo 22, o que resulta na expressão de uma onco-proteína denominada BCR-ABL. Esta é uma tirosina quinase que promove o crescimento e a replicação celular, o que influencia a leucemogênese. De acordo com o PCDT da LMC do Adulto publicado pelo Ministério da Saúde, o imatinibe é indicado como o tratamento de 1ª linha na LMC. Na falha ou intolerância a esse tratamento, o nilotinibe e o dasatinibe são recomendados para 2ª linha. Quando o tratamento em 2ª linha falha, a terapia subsequente fica a critério de cada CACON ou UNACON. Para estes pacientes, o ponatinibe se constitui como uma opção de tratamento.

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

Evidências clínicas: Por meio de revisão sistemática nas bases Medline via PubMed e Embase foram identificados 11 estudos que avaliaram o ponatinibe para pacientes com LMC que são resistentes e/ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe. As evidências sugerem que o ponatinibe tem o potencial de promover resposta ao tratamento (molecular, citogenética ou hematológica). A sobrevida livre de progressão (SLP) de 80% em 12 meses e de 53% em 60 meses em indivíduos em fase crônica (FC). Pacientes em fase acelerada (FA) apresentam SLP de 55% em 12 meses. Para pacientes em crise blástica (CB), SLP foi de 19% em 12 meses e de 9% em 36 meses e a mediana de, respectivamente, 4 e 3,7 meses. No que diz respeito à sobrevida global (SG), a estimativa em 60 meses foi de 73% em pacientes em FC, de 49% em pacientes com em FA e de 29% em três anos para pacientes em CB. 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. Adicionalmente, maior proporção de pacientes em terceira linha de tratamento que receberam ponatinibe apresentaram resposta ao tratamento superior a 2 logs quando comparado ao grupo que recebeu ITQ 2ª geração, com SLP 83% vs. 59%, respectivamente (p = 0,00022) e SG de 87% vs. 83%, respectivamente (p = 0,03). Os eventos adversos mais frequentes foram pele seca, rash, constipação, dor abdominal, hipertensão, neutropenia, trombocitopenia e anemia. A qualidade da evidência variou de muito baixa a moderada.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo efetividade que comparou o uso do ponatinibe com dasatinibe ou nilotinibe por meio de modelo de Markov com horizonte temporal de 30 anos. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de R$ 35.560,62/QALY ganho. Em análise de cenário considerando PMVG 18% do ponatinibe, o ICER foi de cerca de R$ 44 mil/QALY ganho. Em análise complementar que considerou os menores preços de compras públicas governamentais disponíveis no BPS, obteve-se ICER de R$ 304.246,05/QALY ganho.

Análise de impacto orçamentário: A população elegível da AIO apresentada pelo demandante foi estimada por meio de demanda mista e a população variou de 148 a 1.810 pacientes ao longo dos anos. O cenário de referência considerou a utilização de dasatinibe e nilotinibe, cada um com 50%. No caso base, a taxa de difusão variou de 15% a 75% e os resultados evidenciaram economia de R$ 23.087.989,95 com a incorporação do ponatinibe em cinco anos considerando

os preços PMVG sem impostos. Análises adicionais considerando diferentes taxas de difusão do ponatinibe também resultaram em economia. Em análise que considerou os menores preços de compras públicas e ajustada a população elegível, observou-se economia de R$ 7.111.83,71 em cinco anos. Entretanto, para o cenário que considerou *market share* de 20% a 80%, houve incremento no orçamento, de cerca de R$ 106 milhões em cinco anos.

Experiências internacionais: As agências Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portugal); *Scottish Medicines Consortium* (Escócia), *Hauté Autorité de Santé* (França), *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra e País de Gales), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Austrália) recomendaram ponatinibe para o tratamento de pacientes com LMC em fase crônica, acelerada ou blástica que apresentem resistência ou intolerância à terapia prévia com ITQ; ou que têm a mutação T315I.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados quatro medicamentos potenciais para o tratamento da leucemia mieloide crônica com falha aos ITQs de 2ª geração na forma farmacêutica oral (asciminib, olverembatinib, radotinib e venetoclax). O asciminib já possui registro sanitário na EMA e FDA e foi recomendado pelas agências de ATS: NICE e CADTH.

Considerações finais: 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 se 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 geração, 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.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública de número 01/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 13/02/2023 a 26/02/2023 e seis pessoas se inscreveram. A participante relatou que foi diagnosticado com LMC há seis anos e que já realizou tratamento com diversos medicamentos, entre eles o imatinibe e o nilotinibe, os quais não apresentaram resultados satisfatórios, sendo necessária a substituição da medicação. Atualmente faz uso do cloridrato de ponatinibe e após o ajuste de dosagem, percebe uma melhora dos sintomas e de seu índice BCR/ABL. Com relação aos eventos adversos, apresenta ressecamento da pele, dos cabelos e dos olhos, mas os considera controláveis.

Recomendação Preliminar da Conitec: Os membros presentes do Comitê de Medicamentos na 118ª Reunião Ordinária da Conitec, em 03/05/2023, recomendaram, por unanimidade, que a matéria fosse encaminhada à consulta pública com parecer preliminar desfavorável à incorporação do ponatinibe para pacientes com LMC 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. O Comitê considerou que existem incertezas quanto à eficácia/efetividade do ponatinibe em relação à história natural da doença e aos comparadores avaliados, sobretudo quando se considera o desenho dos estudos que compõem o corpo de evidências. Também foi discutido a respeito da segurança do medicamento e seu impacto na prática clínica, uma vez que parcela significativa dos pacientes apresentaram eventos adversos graves nos estudos. Por fim, também existem incertezas acerca dos custos do ponatinibe em relação a seus comparadores, sendo que nos diferentes cenários apresentados, o ICER e o impacto orçamentário em cinco anos tiveram resultados variando de favoráveis (custo-efetivo

com economia de recursos em cinco anos) a desfavoráveis (não custo-efetivo e com economia de recursos em cinco anos em alguns cenários) na perspectiva do SUS.

Consulta pública: A consulta pública de nº 23 ficou disponível no período de 03/07/2023 a 24/07/2023. Foram recebidas 5.266 contribuições, sendo 100 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 166 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram feitos comentários a respeito da eficácia/ efetividade do ponatinibe para pacientes com LMC após falha de ITQs de segunda geração ou intolerância a eles, independentemente do status mutacional. De modo geral, comentou-se que os benefícios reportados nos estudos são observados também na prática clínica e que os eventos adversos, apesar de ocorrerem, são gerenciáveis. Outro ponto bastante comentado foi a respeito das necessidades médicas não atendidas, da menor toxicidade e do menor risco do ponatinibe quando comparado ao Transplante de Medula Óssea (TMO). Adicionalmente, 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. Não foram enviadas evidências adicionais ou propostas de preço que pudessem ser consideradas no relatório e nas análises econômicas.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, 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. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 842/2023.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração, publicada no Diário Oficial da União Nº 207, seção 1, página 81, em 31 de outubro de 2023.

Compêndio econômico:

Compêndio Econômico	
Preço CMED*	R$ 24.050,69 (PMVG 18%; caixa com 30 cpr de 45 mg: R$ 801,69/cpr) R$ 10.658,17 (PMVG 18%; caixa com 30 cpr de 15 mg: R$ 355,27/cpr)
Preço final proposto para incorporação**	R$ 15.453,30 (Preço SIASG/BPS de 45 mg: R$ 515,11/cpr) R$ 9.092,70 (Preço SIASG/BPS de 15 mg: R$ 303,09/cpr)
Desconto sobre o preço CMED	Não se aplica
Custo de tratamento por paciente***	R$ 185.439,60/ano (Preço SIASG/BPS de 45 mg)
RCEI final	R$ 304.246,05/QALY (Preço SIASG/BPS de 45 mg)
População estimada******	Entre 197 e 262 no 1º ano e entre 2.413 e 2.849 no 5º ano
Impacto Orçamentário*******	-R$ 27.308.583,83 (economia) no 1º ano e -R$ 7.111.803,71 (economia) em 5 anos

Legenda: cpr: comprimido; *De acordo com tabela CMED atualizada em janeiro de 2023; **Considerado menor preço de compras públicas identificado no SIASG por meio do BPS para o período de fevereiro de 2022 a fevereiro de 2023; ***Dose inicial de 45 mg/dia e sem considerar

reduções de dose; ****Considerando o *market share* de 15% a 75% (caso base) e de 20% a 80%, respectivamente; *****Caso base (cabe ressaltar que o demandante considerou no caso base PMVG sem impostos).

4. INTRODUÇÃO[1]

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa hematológica clonal caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22 [t(9;22) (q34; q11.2)], o que leva à fusão do gene ABL1 (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*) e BCR (*breakpoint cluster region protein*), com consequente hiper-proliferação de granulócitos em diversas fases de maturação. Este gene de fusão, denominado BCR-ABL, resulta na expressão de uma proteína da classe da tirosina quinase (TQ), a qual tem papel central na patogênese da LMC (1–3).

Na LMC o acúmulo excessivo de células imaturas pode ocorrer tanto na medula óssea (MO) quanto no sangue periférico. Essas células não são capazes de executar as funções normais e com a evolução da doença, os sintomas surgem lenta e gradativamente, com perda de peso, fadiga, anorexia e esplenomegalia (4).

A LMC tem um curso trifásico e é comumente diagnosticada na fase crônica (FC) (2). Na história natural da doença, a FC corresponde a uma fase inicial, relativamente longa, menos sintomática e mais controlável, quando comparada às fases seguintes (4), estando relacionada a melhores desfechos (2). Com o decorrer do tempo, a FC tende a evoluir para uma fase mais rápida, a fase acelerada (FA), com piora mais intensa dos sintomas, culminando com uma fase de comportamento agudo, chamada crise blástica (CB), muito grave e sintomática, com alta morbimortalidade. 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 (4).

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

Até meados dos anos 2000, o arsenal terapêutico para a LMC se limitava ao controle da proliferação leucocitária nas FC ou FA com medicamentos citotóxicos inespecíficos, tais como o bussulfano e a hidroxiureia, 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 alogênica (esse último

[1] Os elementos trazidos nesta seção foram extraídos parcialmente do relatório submetido pelo demandante e foram consideradas adequadas. Adaptações e complementações foram feitas para maior objetividade e clareza.

considerado até hoje a única alternativa terapêutica curativa), melhorou o tempo de sobrevida desses pacientes, embora não se constitua como terapia de primeira escolha (5). 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 (6).

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 (7). 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 (8).

No Brasil, de acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer), o número de casos novos de leucemia esperados para cada ano do triênio 2020 – 2022 é de cerca de 5.920 casos em homens e de 4.890 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres. Considerando a proporção de 15% desses casos serem LMC, estima-se cerca de 888 e 734 casos por ano em homens e mulheres respectivamente (9).

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).

4.2. Diagnóstico

Grande parte dos pacientes com LMC são diagnosticados enquanto assintomáticos e a doença é descoberta em exames físicos de rotina ou exames de sangue. Achados típicos incluem leucocitose com desvio à esquerda e, ocasionalmente, trombocitose. Em alguns casos raros, os pacientes podem apresentar somente leucocitose. 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 (2).

O diagnóstico de LMC requer a identificação do cromossomo Philadelphia. Embora o diagnóstico possa ser feito por meio de sangue periférico, aspirado de medula (ou biópsia) pode ser necessário para o estadiamento da doença e avaliação de anormalidades cromossômicas adicionais. Pelo menos um teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) é necessário para determinar o tipo de transcrito (1,2,10).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Leucemia Mieloide Crônica no Adulto, o sistema proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017 (11) é o mais aceito para diagnóstico e classificação das leucemias (1).

O PCDT da LMC no Adulto considera as seguintes classificações para as fases crônica, acelerada (ou de transformação) e crise blástica (ou somente blástica):

- FC: leucocitose (12-1.000x10^9/L, com mediana de 100x10^9/L); ausência de displasia significativa da medula óssea; blastos geralmente abaixo de 2%; presença de basofilia absoluta; eosinofilia é comum; a contagem de plaquetas varia entre normal e valores acima de 1.000 x 10^9/L e trombocitopenia não é comum; monocitose absoluta pode estar presente, porém com os monócitos abaixo de 3% (exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, em que a LMC pode ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica). Ao exame da MO, a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico; os blastos geralmente estão abaixo de 5% das células da medula óssea, mas taxas ≥ 10% podem indicar progressão da doença. Os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, mas 40%-50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da MO mostra moderada a marcada fibrose reticulínica em cerca de 30% dos casos, que é correlacionada com um número aumentado de megacariócitos, aumento do volume do baço e um pior prognóstico. A FC, que geralmente é diagnosticada em pacientes não tratados, progride para uma fase mais avançada em 3 a 5 anos (1,12).
- FA: A LMC em Fase Acelerada (FA) é diagnosticada pelo aumento persistente da leucocitose (>10x10^9/L) e/ou de esplenomegalia não responsiva à terapia. Outros fatores que caracterizam a FA são: falta de resposta ao tratamento; persistência de trombocitose acima de 1.000x10^9 plaquetas/L ou a trombocitopenia abaixo de 100x10^9/L; evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica; mais de 20% de basófilos e/ou 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na MO; e anormalidades cromossômicas adicionais nas células Ph+ ou cariótipo complexo ou qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia. Geralmente, a FA é consequência da resistência à terapia utilizada (1,12).
- CB: blastos ≥ 20% em sangue periférico ou entre células nucleadas da MO ou quando há proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral, que é denominada Cloroma (1,12). 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 (4).

4.3. Tratamento recomendado

De acordo com o PCDT da LMC no Adulto, o tratamento medicamentoso deverá considerar a fase e a evolução 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). A seguir, será apresentado o tratamento preconizado nessas diretrizes.

Apesar da disponibilidade dos inibidores de tirosinoquinase (ITQ), medicamentos que alteraram sobremaneira a evolução da LMC e os resultados do seu tratamento, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico continua a ser uma alternativa terapêutica dessa leucemia, mandatória em alguns casos. Assim, é necessária inclusão dos pacientes no REREME/INCA/MS, para uma eventual busca de seus potenciais doadores após tipagem de HLA (1).

A utilização da hidroxiureia deve ser considerada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto os exames que confirmem o diagnóstico de LMC estiverem pendentes (1,13).

Tratamento da LMC-FC

O mesilato de imatinibe é um ITQ de primeira geração que se constitui no tratamento de primeira linha para o tratamento da LMC. A conduta inicial não deve ser modificada de acordo com a estratificação de risco do paciente. Em caso de falha terapêutica ou intolerância, deve-se trocar o ITQ considerando-se o perfil clínico do paciente, as contraindicações e toxicidades de cada fármaco após a realização de novos exames (mielograma, cariótipo e pesquisa de mutações de ponto no gene BCR-ABL). A depender da mutação da LMC e da segurança o medicamento, pode-se utilizar dasatinibe ou nilotinibe. Ajustes de doses, interrupção temporária do tratamento ou ações adicionais podem ser necessárias na ocorrência de eventos adversos. Caso haja falha terapêutica ou toxicidade insuperável ao tratamento de segunda linha, procede-se à terceira linha de tratamento, que é de prerrogativa 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 escolha do tratamento deve levar em consideração o ITQ utilizado anteriormente e o perfil de resistência observado. Outra opção a ser considerada é o TCTH alogênico, preferencialmente de medula óssea (1).

Tratamento da LMC-FA ou CB

O tratamento da LMC em fase acelerada e blástica depende do(s) tratamento(s) previamente administrados. As opções terapêuticas são semelhantes às dos pacientes com LMC-FC, embora pacientes com LMC em FA ou CB sejam menos propensos a obter uma resposta de longo prazo a qualquer dos medicamentos (1,14). O tratamento também dependerá da elegibilidade do paciente e da disponibilidade de doador para o TCTH (1,15).

O uso de ITQ no tratamento da LMC em FA e CB apresenta resultados inferiores àqueles obtidos quando na fase crônica. Ademais, os estudos que avaliaram o uso de ITQ de segunda linha mostraram taxas de resposta citogenética baixas (1,16–20).

Para os pacientes em FA, FA evolutiva de FC ou regressiva de CB que não se beneficiarem dos tratamentos de primeira e segunda linhas e que são candidatos ao TCTH alogênico, o PCDT recomenda terapia com um ITQ (não utilizado na 2ª linha), seguido do TCTH alogênico, preferencialmente o TMO, em vez de se proceder imediatamente ao transplante.

O transplante não é indicado para caso de LMC-CB, a menos que ela regrida, pelo efeito de poliquimioterapia, a uma fase anterior (FA ou FC). A LMC-CB pode evoluir para leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda. Nestes casos, o tratamento deverá ser conduzido de acordo com as respectivas diretrizes (1).

Apesar dos riscos de morbidade e mortalidade a curto prazo, o TMO alogênico é potencialmente curativo em FA ou CB. Portanto, a conduta inicial de um paciente com LMC em FA ou CB inclui tanto a pesquisa de um doador quanto o tratamento com um ITQ (1). Procede-se ao TMO após obtenção de resposta máxima a um tratamento prévio tenha sido obtida, visto que o sucesso do TCTH é mais provável em pacientes com doença relativamente controlada (1).

Porém, se o doente é elegível para o TCTH alogênico e há doador disponível, o transplante se impõe e, até à realização do transplante, o doente deverá ser mantido sob tratamento (ITQ ou quimioterapia). Nos casos inelegíveis para TCTH, os doentes devem ser tratados paliativamente, para controle de sintomas e sinais, inclusive das manifestações hematológicas (1).

Tratamento de LMC com mutação T315I

LMC com mutação T315 em FC ou FA pode ser tratada com alfa-interferona associada a citarabina até a realização do TCTH alogênico, preferencialmente de medula óssea. O transplante não é indicado para caso de LMC-CB, a menos que ela regrida, pelo efeito de poliquimioterapia, a uma fase anterior (1).

Os critérios de resposta ao tratamento recomendados no PCDT de LMC no adulto são aqueles preconizados pela *European Leukemianet* (21,22), conforme **Figura 1**.

Tempo	Resposta ótima	Alerta	Falha terapêutica
Antes do tratamento (linha de base)		Alto risco Principal via AAC/Ph+	
3 meses	BCR-ABL^{IS} ≤10%* Ph ≤35% (RCC)	BCR-ABL^{IS} >10%* Ph+ 36%-95%	Não RHC* Ph+ >95%
6 meses	BCR-ABL^{IS} ≤1%* Ph +0% (RCC)	BCR-ABL^{IS} 1%-10%* Ph+ 1%-35% (RCP)	BCR-ABL^{IS} >10%* Ph+ >35%
12 meses	BCR-ABL^{IS} ≤0,1%* (RMM)	BCR-ABL^{IS} 0,1%-1%*	BCR-ABL^{IS} >1%* Ph+ >0%
A qualquer tempo acima de 12 meses.	RMM ou resultado melhor	AAC/Ph- (-7, ou 7q)	Perda de RHC Perda de RCC Perda de RMM (confirmar)** Mutações AAC/Ph+

Ph: cromossomo Philadelphia.

AAC/Ph+: alterações adicionais em células com cromossomo Philadelphia positivo.
IS: BCR-ABL na Escala Internacional. BCR: *gene breakpoint cluster region protein*; ABL: *gene Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*.
RCC: resposta citogenética completa. RHC: resposta hematológica completa. RCP: resposta citogenética parcial.
RMM: resposta molecular maior.
AAC/Ph-: alterações adicionais em células com cromossomo Philadelphia negativo.
* Um ou os dois; ** em dois exames consecutivos, dos quais um ≥ 1%.

Fonte: Brasil, 2021 (1)

Figura 1. Avaliação da resposta terapêutica.

Outras diretrizes de diagnóstico, tratamento e monitoramento consideram a utilização de ITQ de 2ª geração desde a primeira linha de tratamento. A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) referem que a escolha do tratamento deve se basear na idade do paciente, no perfil clínico, como a presença de comorbidades, perfil de eventos adversos de cada medicamento e tolerabilidade do paciente (13,23). Adicionalmente, a NCCN também recomenda considerar a o escore de risco do paciente para guiar a escolha (23). Assim, em primeira linha, independentemente do perfil de risco, o tratamento pode iniciar com imatinibe, nilotinibe, dasatinibe ou bosutinibe (o último não disponível no Brasil) (13,23). Para pacientes com risco intermediário ou alto, a NCCN recomenta como tratamentos preferenciais os ITQ de 2ª geração, embora o imatinibe, ITQ de 1ª geração também possa ser utilizado (23). Nas linhas subsequentes, a escolha do tratamento deverá considerar o medicamento utilizado anteriormente, perfil de mutação BCR-ABL-1 e perfil de toxicidade. A partir da segunda linha de tratamento, o ponatinibe pode ser utilizado quando há falha do tratamento de primeira linha (13,23). Pacientes com mutação T315I podem utilizar ponatinibe em qualquer linha de tratamento. Avaliação para transplante de medula deve ser considerada em caso de falha a ITQ (13,23).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1. Informações gerais

As informações desta seção foram extraídas a partir da bula do ponatinibe, disponível no site da Anvisa (24).

O ponatinibe é um potente inibidor pan BRC-ABL com elementos estruturais, incluindo uma ligação tripla carbono-carbono, que permitem a ligação de elevada afinidade ao BRC-ABL nativo e a formas mutantes de ABL quinase. O ponatinibe inibe a atividade da tirosina quinase do ABL mutante T315I de ABL com valores IC 50 de 0,4 e 2,0 nM, respectivamente.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ponatinibe
Nome comercial*	Iclusig®
Apresentação	Comprimidos revestidos com 15 mg e 45 mg de ponatinibe em embalagens contendo 30 comprimidos
Detentor do registro*	PINT PHARMA PRODUTOS MÉDICO-HOSPITALARES E FARMACÊUTICOS LTDA
Fabricante	PATHEON INC (Canadá)
Indicação aprovada na Anvisa	Iclusig® é indicado em adultos com: • leucemia mieloide crônica (LMC) de fase crônica (LMC-FC), de fase acelerada (LMC – FA) ou de fase blástica (LMC – FB) que são resistentes ao dasatinibe ou nilotinibe; que são intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I. • leucemia linfoblástica aguda de cromossomo Filadélfia positivo (LLA Ph+) que são resistentes ao dasatinibe; que são intolerantes ao dasatinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I.
Indicação proposta	Tratamento alternativo em pacientes que são resistentes e/ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe (ITQ – Inibidores de tirosina-quinase de segunda geração) para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado.
Posologia e Forma de Administração	A dose inicial recomendada é de 45 mg de ponatinibe uma vez ao dia. O tratamento deve ser continuado enquanto o paciente não mostrar indícios de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Considerar a descontinuação de ponatinibe se não tiver ocorrido resposta hematológica completa até 3 meses (90 dias).
Patente	A PI0621098-8 foi concedida e ficará vigente até 22/12/2026[2].

Fonte: Bula Iclusig® (24).

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um de seus excipientes (24).

Cuidados e Precauções: Conforme informações extraídas da bula do ponatinibe (24):

[2] Ministério da Economia. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp. Acessado em 29 de agosto de 2023.

Mielosupressão: ponatinibe está associado à trombocitopenia grave, neutropenia e anemia, sendo que a maior parte dos casos foram observados nos primeiros 3 meses de tratamento. A frequência destes eventos é maior em pacientes com LMC (LMC-FA) de fase acelerada ou LMC (LMC-FB) /LLA Ph+ de fase blástica do que em LMC (LMC-FC) de fase crônica. Deve ser efetuado um hemograma completo cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses e depois mensalmente ou conforme clinicamente indicado. A mielosupressão foi geralmente reversível e normalmente gerida suspendendo o ponatinibe temporariamente ou reduzindo a dose.

Oclusão arterial: Em pacientes tratados com ponatinibe ocorreram oclusões arteriais. Pacientes com e sem fatores de risco cardiovascular, incluindo pacientes com idade igual ou inferior a 50 anos, tiveram estas reações. As reações adversas de oclusão arterial foram mais frequentes com o aumento da idade e em pacientes com história de isquemia, hipertensão, diabetes ou hiperlipidemia. É provável que o risco de eventos oclusivos arteriais esteja relacionado com a dose. Ponatinibe não deve ser utilizado em pacientes com antecedentes de infarto do miocárdio, revascularização anterior ou acidente vascular cerebral, a menos que o potencial benefício do tratamento supere o risco potencial. Antes de iniciar o tratamento com ponatinibe, a condição cardiovascular do paciente deve ser avaliada, incluindo histórico clínico e exame físico, e os fatores de risco cardiovascular devem ser ativamente gerenciados. A condição cardiovascular deve continuar sendo monitorada e a terapia médica e de suporte para as condições que contribuem para o risco cardiovascular devem ser otimizadas durante o tratamento com ponatinibe.

Tromboembolismo venoso: deve efetuar-se o monitoramento de indícios de tromboembolismo. Ponatinibe deve ser imediatamente interrompido em caso de tromboembolismo. Uma avaliação do benefício- risco deve ser considerada para orientar a decisão de reiniciar a terapêutica com ponatinibe.

Hipertensão: durante o tratamento com ponatinibe, a pressão arterial deve ser monitorada e gerenciada em cada visita ao hospital e a hipertensão deve ser tratada até estar normal. O tratamento deve ser temporariamente interrompido se a hipertensão não estiver clinicamente controlada. Em caso de agravamento significativo da hipertensão, hipertensão lábil ou resistente ao tratamento, interromper o tratamento e considerar a avaliação de estenose da artéria renal. Ocorreu hipertensão decorrente do tratamento (incluindo crise hipertensiva) em pacientes tratados com ponatinibe. Os pacientes podem necessitar de intervenção clínica urgente para hipertensão associada à confusão, cefaleia, dor torácica ou dificuldades em respirar. Insuficiência cardíaca congestiva.

Fertilidade, gravidez e amamentação: mulheres com potencial para engravidar e fazer tratamento com ponatinibe deverão ser aconselhadas a não engravidar e os homens a fazer tratamento com ponatinibe deverão ser aconselhados a não ter filhos durante o tratamento. Deve ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. É desconhecido se ponatinibe afeta a efetividade de contraceptivos hormonais sistêmicos. Deve utilizar- se um método de contracepção alternativo ou adicional. Não há dados adequados relativos à utilização de ponatinibe em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (Categoria de gravidez D). É desconhecido se o ponatinibe é excretado no leite materno. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento.

Eventos adversos: As reações adversas graves mais frequentes >2% (frequências decorrentes do tratamento) foram pneumonia (7,3%), pancreatite (5,8%), dor abdominal (4,7%), fibrilação atrial (4,5%), estado febril (4,5%), infarto do miocárdio(4,0%), doença arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,6%), angina pectoris (3,3%), diminuição na contagem de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensão (2,9%), insuficiência cardíaca congestiva (2,4%), acidente vascular cerebral (2,4%), septicemia (2,4%), celulite (2,2%), lesão renal aguda (2,2%), infecção do trato urinário (2,0%) e lipase aumentada (2,0%) (24).

5.2. Preço proposto da tecnologia

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante[1]	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%[2]	Preço unitário praticado em compras públicas (SIASG)[3]
Comprimido de 15 mg (unidade)	R$ 253,14[4]/comprimido	R$ 10.658,17 (caixa com 30 comprimidos) R$ 355, 27/comprimido	303,09
Comprimido de 45 mg (unidade)	R$ 571,21[4]/comprimido	R$ 24.050,69 (caixa com 30 comprimidos) R$ 801,69/comprimido	515,11

[1] Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;
[2] Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em 09/01/2023;
[3] Resultado da busca em março de 2023 por compras realizadas no período de fevereiro de 2022 a fevereiro de 2023, conforme SIASG, compras administrativas, via Banco de Preços em Saúde (BPS);
[4] Preço considerado pelo demandante em análises econômicas PMVG sem impostos, considerando que seus comparadores (dasatinibe e nilotinibe está em lista positiva de tributação.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de ponatinibe (ICLUSIG®), para o tratamento de resgate de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica em que houve falha dos inibidores de tirosina-quinase de segunda geração, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com LMC apresentando progressão ou intolerância aos ITQs de 2ª geração.
Intervenção (tecnologia)	Ponatinibe
Comparador	Tratamento de suporte após a falha ou intolerância ao tratamento com um ITQ de 2ª geração
Desfechos (*Outcomes*)	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
Tipo de estudo	ECR, revisões sistemáticas e meta-análises*

Fonte: material do demandante (dossiê página 38).
Legenda: ITQ, inibidor de tirosinoquinase; LMC, leucemia mieloide crônica.
* 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: O uso do ponatinibe no tratamento de pacientes adultos com LMC, após falha de resposta ou intolerância aos ITQs de 2ª geração (nilotinibe ou dasatinibe), é eficaz, seguro e custoefetivo?

A população indicada nos componentes PICOT foram adequadamente definidos pelo demandante. Destaca-se apenas que os estudos observacionais e publicações *ad interim* poderiam ter sido incluídas entre os tipos de estudos considerados para inclusão, com informações adicionais sobre as últimas, embora não tenham sido citadas da descrição dos componentes PICOT.

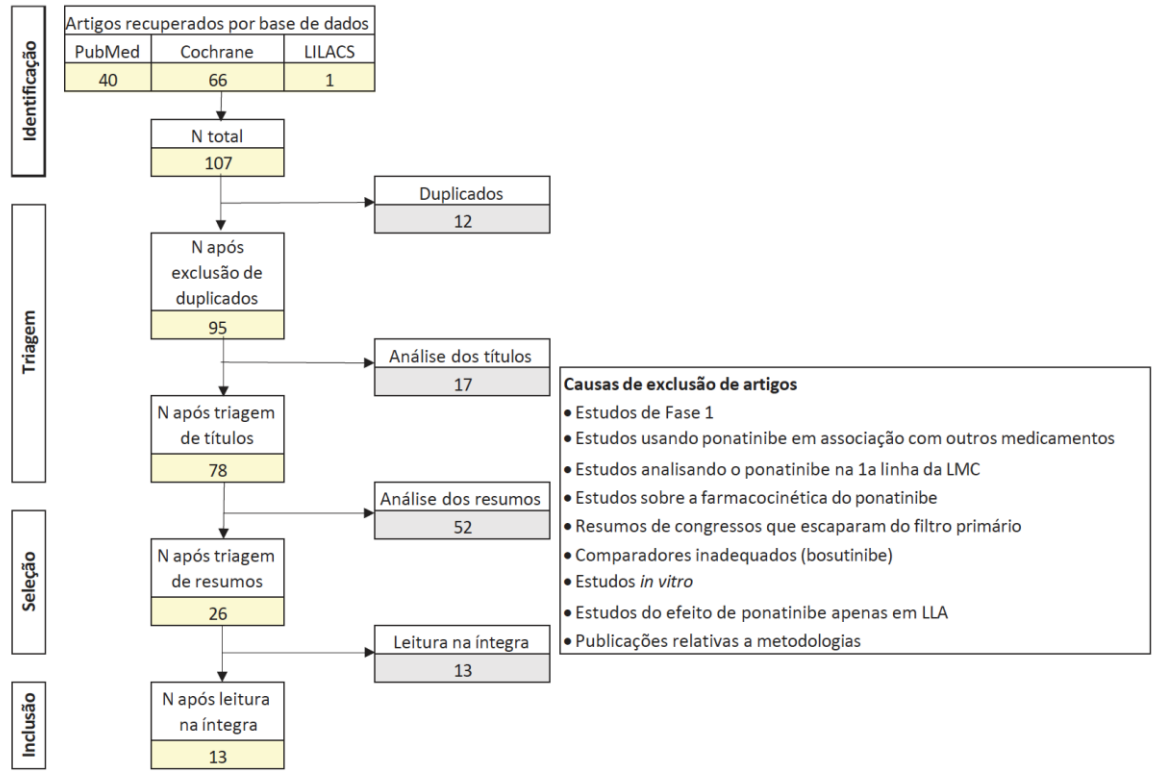
Os estudos foram buscados pelo demandante nas bases Medline (via PubMed), *The Cochrane Library*, e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Não há informações sobre a data em que a busca foi conduzida, embora o demandante tenha referido ter considerado publicações até agosto de 2021. Foram realizadas buscas complementares em sites de agências de ATS e instituições voltadas para onco-hematologia, mas não há informação se as referências dos estudos incluídos foram avaliadas para identificar publicações adicionais de interesse. As estratégias de busca utilizadas pelo demandante foram sensíveis para a primeira base, incluindo tanto vocabulário controlado como termos sinônimos. Para LILACS e *The Cochrane Library*, entretanto, foram considerados somente algumas palavras-chave. Adicionalmente, no Pubmed foram utilizados filtros da própria base de dados para publicações com texto completo e idioma (português, inglês e espanhol), o que potencialmente poderia resultar em perdas de publicações relevantes. Não há informação se outras fontes de informações foram consultadas. As estratégias de busca estão descritas no **Apêndice 1**.

Como critérios de inclusão, o demandante considerou estudos clínicos de fase 2 ou 3, revisões sistemáticas ou meta-análises, estudos observacionais do tipo coorte que avaliaram pacientes com LMC em todas as fases, tratados anteriormente e que apresentaram resistência e/ou intolerância aos ITQs de 2ª linha de tratamento disponíveis no Brasil, (dasatinibe e nilotinibe), conforme indicação em bula, independentemente da presença da mutação T315I. Estudos clínicos de fase 1, estudos in vitro, modelos animais, com outros tipos de leucemia ou câncer, que ponatinibe não estava

sendo utilizado em monoterapia e publicações cujo foco fosse a avaliação de outros medicamentos tendo ponatinibe como comparador e resultados que não trouxessem os textos completos foram excluídos pelo demandante.

Foram identificadas inconsistências entre o total de referências recuperadas nas estratégias de busca feitas pelo demandante (n=702, considerando-se número de registros reportados na tabela 8, página 39 do dossiê do demandante) e o total inicial apresentado no fluxograma (**Fonte:** material do demandante (dossiê página 28).

Figura 2). Ainda considerando-se os dados apresentados o total de referências recuperadas em cada base de dados também não confere com o fluxograma. De acordo com a descrição narrativa e o fluxograma apresentados, um total de 107 registros foi recuperado, dos quais após o processo de triagem e seleção, 13 foram incluídos no PTC. Os motivos de exclusão dos estudos avaliados na íntegra foram apresentados de modo geral e não por estudo, de modo que não se sabe quais estudos foram lidos na íntegra e o motivo de cada um ter sido excluído.



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

Fonte: material do demandante (dossiê página 28).

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

Cabe ressaltar que alguns estudos selecionados parecem estar em desacordo com alguns critérios de seleção elencados pelo demandante: dentre os estudos observacionais foram incluídas séries de casos, além de estudos publicados sob a forma de correspondência ou carta ao editor. Inicialmente, não fica claro que esse tipo de publicação não seria considerado, mas o demandante afirma que a carta ao editor não atende aos critérios de inclusão, mas que por trazer informações relevantes, a publicação foi incluída em caráter complementar.

6.2. Busca e seleção de estudos realizada pela parecerista

Com o objetivo de atualizar a busca e verificar se algum artigo relevante não foi identificado pelo proponente, uma nova busca por artigos científicos foi conduzida pela parecerista em 27 de dezembro de 2022 nas bases Medline (via PubMed) e Embase (**Apêndice 2**). Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos.

Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: Ponatinibe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica com resistência ou intolerância a inibidores de tirosinoquinase de segunda geração e que possuem contraindicação ao imatinibe quando comparados aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS? O **Quadro 4** mostra o acrônimo PICOS utilizado pela parecerista para definição da pergunta científica.

Quadro 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho]) elaborada pela parecerista.

População	Pacientes com leucemia mieloide crônica com resistência ou intolerância a inibidores de tirosinoquinase de segunda geração e que possuem contraindicação ao imatinibe
Intervenção (tecnologia)	Ponatinibe
Comparador	Tratamentos disponíveis no SUS: Dasatinibe Nilotinibe Dasatinibe ou nilotinibe em doses elevadas TMO Cuidados paliativos
Desfechos (*Outcomes*)	Primários Sobrevida livre de progressão Sobrevida global Qualidade de vida Secundários Resposta ao tratamento (citogenética, hematológica ou molecular) Eventos adversos (gerais, graves e de natureza oclusiva)
Tipo de estudo *(study design)*	Ensaios clínicos, estudos observacionais (coorte, caso-controle ou série de casos) e revisões sistemáticas com ou sem meta-análises

Legenda: SUS, Sistema Único de Saúde; TMO, transplante de medula óssea.

A estratégia de busca conduzida pela parecerista incluiu o vocabulário restrito de cada base de dados e termos sinônimos referentes à população e à intervenção. Não foram utilizados quaisquer tipos de filtros e a elegibilidade dos registros foi verificada durante o processo de triagem e seleção considerando-se os critérios de seleção pré-estabelecidos. Foram priorizados estudos que tivessem incluído pacientes com leucemia mieloide crônica, em qualquer fase e independentemente de status mutacional nos quais o tratamento com inibidor de tirosinoquinase de segunda geração recomendado no PCDT da LMC no adulto falhou. Foram considerados revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos de fase 2 ou 3 e estudos observacionais com ou sem grupo comparador. Considerando-se que medicamentos, atualmente, obtêm aprovação regulatória com base em estudos e braço único, como foi o caso do ponatinibe, esses estudos também foram considerados quanto à sua elegibilidade (25,26). Dentre os estudos observacionais, foram consideradas coortes prospectivas ou retrospectivas. Caso fossem identificadas múltiplas revisões

sistemáticas, seriam consideradas as mais completas e atuais que se adequassem aos critérios de seleção a seguir. Os estudos foram excluídos considerando-se os seguintes critérios:

- Estudos publicados em idiomas além de inglês, português e espanhol;
- Estudos *in vitro, in silico* ou com animais;
- Ensaios clínicos randomizados fase 1;
- Análises agrupadas (*pooled analyses*) de ensaios clínicos sem método sistematizado de recuperação dos estudos considerados;
- Revisões narrativas e revisões de literatura sem descrição da metodologia;
- Cartas ao editor, correspondências, comentários e respostas;
- Resumos de congresso/conferências;
- Publicações sem revisão por pares (*preprint*).

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases de dados, leitura na íntegra e extração das informações foram realizados pela parecerista. Posteriormente ao processo de busca e seleção de evidências, foi identificado um estudo elegível, publicado após as estratégias de busca. Considerando-se o número limitado de estudos que fornecem resultados de eficácia/efetividade comparativa entre tratamentos de interesse, optou-se por incluí-lo manualmente para fornecer subsídios à tomada de decisão. Suas informações serão apresentadas juntamente com os estudos identificados na busca sistemática.

A seguir, é mostrado o fluxograma deste processo (**Figura 3**), que incluiu, ao final, dez estudos (onze publicações). Destas, três publicações eram estudos clínicos (27–30), dois correspondiam a coortes retrospectivas de comparação com transplante de células-tronco (31) e ITQs de segunda geração (32) que consideraram dados do estudo PACE (31), e cinco eram estudos de braço único (33–37). Nenhuma revisão sistemática atendeu aos critérios de seleção apresentados anteriormente. Os registros excluídos na elegibilidade (leitura na íntegra), juntamente com os seus motivos de exclusão, estão descritos no **Apêndice 3**.

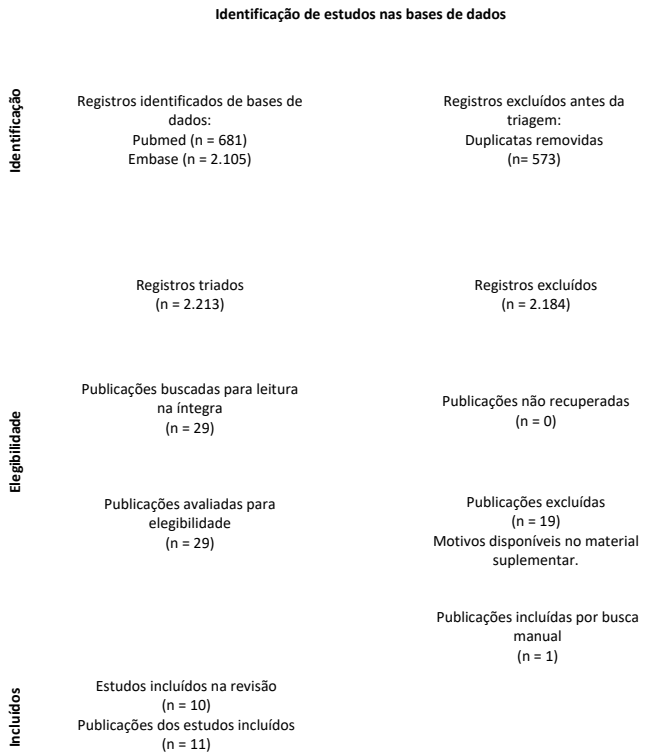


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pela parecerista.

Comparando o quantitativo de estudos recuperados, observou-se divergência, dado que a parecerista recuperou mais estudos que o demandante, provavelmente devido às diferentes bases consultadas e datas de busca. De modo geral, foram excluídos os resumos de congresso, publicações em forma de carta ao editor e correspondência ou estudos que não atenderam a um ou mais critérios de seleção. O comparativo entre as publicações consideradas pelo demandante e pela parecerista, bem como as razões de exclusão de alguns títulos podem ser vistos no **Apêndice 4**.

6.3. Detalhamento dos estudos

As evidências clínicas apresentadas nesta seção têm por base as onze publicações incluídas na revisão sistemática conduzida pela parecerista, provenientes de dez estudos, sendo três estudos clínicos (dois de braço único (29,30) e um ECR avaliando diferentes esquemas de administração do ponatinibe (28)); duas coortes retrospectivas comparando ponatinibe e transplante de células tronco alogênico (31) ou ITQs de segunda geração (32), ambos usando dados do

estudo PACE; e cinco estudos de braço único, em sua maioria multicêntricos, contendo dados de registro de pacientes que utilizar ponatinibe para LMC ou LLA. Para fins deste relatório, somente a evidência disponível para LMC foi considerada. Toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada. Realizou-se a conferência dos dados extraídos pelo demandante e pela parecerista quando pertinente.

Os estudos incluídos nesta revisão foram publicados entre 2013 e 2023. Dois estudos apresentaram resultados de comparação entre coortes retrospectivas de pacientes que receberam ponatinibe e que foram submetidos ao transplante de células tronco alogênico (31) ou ITQs de segunda geração em terceira linha de tratamento (32). Nos demais estudos, todos os pacientes receberam ponatinibe, em diferentes doses médias, a partir da segunda linha de tratamento. O período de seguimento dos participantes variou de 12 a 76 meses.

Na maioria dos estudos, os pacientes tinham LMC em FC e a maior parte era do sexo masculino. A mediana de idade nos estudos variou de 46 a 62 anos. Embora alguns estudos tenham incluído pacientes a partir da segunda linha de tratamento, a maioria dos pacientes recebeu ponatinibe na terceira linha, principalmente por resistência a dasatinibe ou nilotinibe. A duração mediana de tratamento com ITQs previamente ao ponatinibe foi reportada somente por um estudo e foi de 5,4 meses para pacientes em FC, 5,1 para pacientes em FA e 2,0 para pacientes em CB.

As características de cada estudo e da população incluída em cada um deles podem ser vistas no **Apêndice 5** e no **Apêndice 6**.

6.3.1. Síntese dos dados conduzida pelo demandante

O demandante apresentou um quadro resumo com as principais características dos estudos incluídos e descrição narrativa bastante completa de cada estudo incluído. Para cada um dos estudos, quando e julgou relevante, foram apresentadas figuras e outros elementos gráficos traduzidas livremente das publicações originais. A maior parte dos estudos foi de braço único e somente dois apresentaram comparação com outros tratamentos de interesse (outros ITQ ou transplante de medula alogênico). Não foram conduzidas meta-análises.

6.3.2. Síntese dos resultados pela parecerista

Assim como feito pelo demandante, a síntese dos dados foi feita de forma narrativa e por meio da apresentação de quadros contendo os principais resultados de interesse dos estudos. Apenas dois apresentaram comparador (TMO e ITQ de segunda geração), não sendo possível conduzir meta-análise. Para estudos de braço único, uma opção para síntese quantitativa de dados seria a condução de meta-análises proporcionais. Entretanto, dada a alta heterogeneidade metodológica dos estudos e a grande variabilidade clínica dos pacientes, essa abordagem não foi considerada adequada.

Duas publicações do estudo PACE foram incluídas na revisão sistemática rápida para este relatório (27,30). Embora o estudo tenha incluído pacientes com LMC e pacientes com LLA Ph+, para fins deste relatório, somente serão comentados os resultados dos primeiros, uma vez que a solicitação de incorporação foi feita somente para estes pacientes. Com doze meses de acompanhamento, 56% (IC 95%: 50% - 62%) de todos os pacientes com LMC-FC apresentaram resposta citogenética maior (RCM), e 70% dos pacientes com mutação T315I nesta fase da doença atingiram este desfecho. Para pacientes com LMC-FA ou LMC-CB, respectivamente, 55% (IC 95%: 44% - 66%) e 31% (IC 95%: 20% - 44%) atingiram o desfecho primário de resposta hematológica maior (RHM). Os tempos medianos para resposta, considerando-se os desfechos primários foram, respectivamente, 2,8 meses, 0,75 meses e 1 mês. A sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) para pacientes com LMC-FC em 12 meses foi de 80% e 94%, respectivamente. Para pacientes com LMC-FA, a SLP foi de 55% e a SG de 84%; para aqueles com LMC-CB, foi de 19% e 29%, respectivamente (30). Para o desfecho de RCM em 60 meses, 60% de todos os pacientes em fase crônica apresentaram esse desfecho. Dentre aqueles com a mutação T315I, 72% a apresentaram. A SLP e a SG para todos os pacientes com LMC-FC, independentemente do status mutacional foi de 53% e 73%, respectivamente; para aqueles com mutação T315I, a SLP foi de 50% e a SG de 66%. Para pacientes com LMC-FA, 61% atingiram RHM e a SLP e SG estimadas em 60 meses foram de 22% e 49%, respectivamente. Para aqueles com LMC-CB, 31% obtiveram RHM; a SLP mediana foi de 3,7 meses e a SG estimada em três anos foi de 9% (27). Quanto aos desfechos de segurança, os principais eventos adversos gerais não hematológicos foram *rash*, pele seca e dor abdominal; e os hematológicos foram trombocitopenia, neutropenia e anemia em 12 meses (30). Em 60 meses, os principais eventos adversos não hematológicos foram dor abdominal, *rash*, constipação, cefaleia, pele seca, fadiga e hipertensão (27). Em ambas as publicações foram relatados eventos adversos de natureza oclusiva (cardio e cerebrovasculares e vasculares periféricas) de graus variados. A incidência cumulativa continuou a aumentar com o passar do tempo, mas a incidência ajustada por exposição de novos eventos arteriais oclusivos se manteve constante durante o período de estudo para todos os pacientes, a despeito da fase da doença (27,30). Ao final dos cinco anos de acompanhamento, 82% e 18,7% necessitaram de redução da dose de ponatinibe ou descontinuaram o tratamento por eventos adversos (27).

Dados de pacientes com LMC do estudo PACE foram utilizados para conduzir uma avaliação retrospectiva comparando ponatinibe e transplante de células tronco alogênico quanto a resultados de SG. Ajustes foram feitos para

tempo de diagnostico, sexo, idade e região geográfica. A SG em 24 e 48 meses foi significativamente maior em pacientes com LMC-FC que receberam ponatinibe comparado ao transplante de células tronco alogênico (24 meses: 84% vs. 60,5%, respectivamente; p = 0,004; 48 meses: 72,7% vs. 55,8%, respectivamente; p = 0,013), com *hazard ratio* (HR) de 0,37 (IC 95%: 0,16 - 0,84; p = 0,017). Em pacientes com LMC-FA, a SG não foi diferiu entre os grupos (HR: 0,90; IC 95%: 0,20 - 4,10; p = 0,889). Já em pacientes com LMC-CB, o ponatinibe foi associado a uma SG mais curta em comparação com o transplante de células tronco alogênico (HR: 2,29; IC 95%: 1,08 - 4,82; p = 0,030). Resultados de segurança não foram reportados neste estudo (31).

Jabbour et al., 2023 apresentaram comparação entre ponatinibe e ITQ de segunda geração em terceira linha de tratamento por meio de pareamento por *propensity score* entre pacientes do estudo PACE e pacientes que utilizaram dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe em terceira linha de tratamento em centro de referência em oncologia nos Estados Unidos. Neste estudo, observou-se que maior proporção de pacientes recebendo ponatinibe apresentou resposta ao tratamento superior a 2 logs (amostra não pareada) em comparação aos que receberam ITQ de segunda geração, com SLP de 83% vs. 59%, respectivamente (p=0,00022) e SG de 87% vs. 83%, respectivamente em 36 meses (p=0,03) (32).

Em outro estudo clínico que avaliou a eficácia e a segurança do ponatinibe em pacientes japoneses com LMC em 12 meses, foi reportado que 65% dos pacientes com LMC-FC apresentaram RCM e que 61% dos pacientes com doença em fase avançada (incluindo pacientes com LMC-FA, LMC-CB e LLA Ph+, sem resultados estratificados) atingiram RHM. O tempo mediano para atingir o desfecho primário foi de 2,8 meses em pacientes com LMC-FC e de 0,3 meses naqueles com doença avançada. A SLP em pacientes com LMC-FC foi de 81% (IC 95%: 52% - 94%), independentemente do status mutacional, e de 67% em pacientes com mutação T315I. Já a SG estimada em 12 meses foi de 100%, tanto para a amostra total, quanto para o subgrupo com a mutação T315I. Para aqueles com doença a avançada, a SLP foi de 6% e 9% para a amostra total e com mutação T315I, respectivamente; e a SG foi, respectivamente, de 44% e 45%. Quanto aos desfechos de segurança, os eventos adversos não hematológicos mais frequentemente reportados foram pirexia, hipertensão, pele seca, elevação de lipase e *rash*; enquanto os hematológicos foram trombocitopenia e leucopenia. Eventos arteriais oclusivos foram observados em 18% dos pacientes com LMC-FC e 11% daqueles com doença em fase avançada. 82% e 12% dos pacientes com LMC-FC necessitaram de redução da dose e descontinuaram o tratamento, respectivamente (29).

Um ensaio clínico randomizado avaliou a relação benefício/risco em três doses iniciais de ponatinibe (15 mg, 30 mg ou 45 mg) com o intuito de investigar estratégia de redução de dose baseada em resposta para o tratamento com ITQ em pacientes adultos com LMC-CP em que houve falha de dois ITQ prévios. Em pacientes que receberam 45 ou 30 mg diariamente, a dose foi reduzida para 15 mg após a resposta (níveis de transcrição BCR ABL1IS 1%). O desfecho primário foi alcançado em 44,1% (IC 98,3%: 31,7% -57,0%) na coorte de 45 mg, 29,0% (IC 98,3%: 18,4% - 41,6%) na coorte de 30 mg e 23,1% (IC 98,3%: 13,4% - 35,3%) na coorte de 15 mg. Resultados ótimos de benefício/risco ocorreram com a dose inicial de 45 mg, que foi reduzida para 15 mg após a obtenção de uma resposta (28).

O estudo PEARL, conduzido na França, incluiu 48 pacientes adultos com LMC em FC em que houve falha de pelo menos dois ITQ prévios. O acompanhamento mediano foi de 26,5 meses desde o início do ponatinibe, e a duração mediana do tratamento com ponatinibe foi de 19 meses. A probabilidade de SG em três anos foi de 81,5% (variação: 70,5% - 94%) e a incidência cumulativa de RMM foi de 81,8% (variação: 68,5% - 94,9%) em 18 meses. A presença de mutação não teve influência em SG. Para pacientes com LMC-FA e LMC-CB, a SG mediana foi de 42 e 7,2 meses, respectivamente. Quanto à segurança, 14,5% dos pacientes tiveram eventos adversos hematológicos com necessidade de interrupção do ponatinibe e 40% tiveram eventos adversos leves não hematológicos ou cardiovasculares (33).

Em coorte prospectiva belga com acompanhamento médio de 15 meses para aqueles com LMC foi reportado que em 58% dos pacientes a melhor resposta obtida foi RMM. A SG em três anos foi de 85,3% e a SLP de 81,6%. No que diz respeito à segurança, os eventos adversos foram relatados em 68% de todos os pacientes (incluindo aqueles com LLA Ph+), sendo os mais frequentes *rash* e pele seca. As reações adversas cardiovasculares relatadas incluíram estenose vascular, hipertensão arterial, dor no peito, palpitações e oclusão vascular. Sessenta e um porcento dos pacientes com LMC necessitaram de redução de dose e 24,2% descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (34).

Em coorte retrospectiva multicêntrica italiana de pacientes com LMC que receberam ponatinibe (mediana de tempo de tratamento com ponatinibe: 28 meses), reportou-se que a taxa de incidência cumulativa de eventos arteriais oclusivos em 60 meses foi de 25,7%, desconsiderando-se hipertensão. Esta foi reportada para 14,1% dos participantes. Maior incidência de eventos arteriais oclusivos foi verificada em pacientes com risco cardiovascular alto ou muito alto ($p<0,0001$) e pacientes com idade maior ou igual a 60 anos ($p=0,0008$) tiveram maior incidência de eventos arteriais obstrutivos. Em análise multivariada, somente o risco cardiovascular foi fator preditor destes eventos (HR: 10,9; IC 95%: 1,7 - 67,8; $p = 0,01$) (35).

Coorte retrospectiva multicêntrica de pacientes adultos poloneses com LMC reportou resultados de efetividade e segurança. Em pacientes que iniciaram o tratamento em FC, a SLP foi de 100% em 35,4 meses e a SG estimada em dois anos foi de 84% (mediana não atingida). Presença de mutação T315I não teve associação com SG. Em pacientes que iniciaram o tratamento em CB, a SG estimada em dois anos foi de 20%, sendo a mediana de 4,8 meses. Para a totalidade da amostra, a SG foi de 60% (IC 95%: 44% -76%). No que diz respeito à resposta ao tratamento, 70% dos pacientes que iniciaram ponatinibe em FC obtiveram RCM e mantiveram até o final do acompanhamento. Quanto à segurança, 44% dos pacientes apresentaram toxicidade ao ponatinibe, 24% e 30% apresentaram toxicidade hematológica e não hematológica graus 3-4, respectivamente. Novo diagnóstico de hipertensão ou hipertensão não controlada foi reportada em 21% dos pacientes; 7% apresentaram tromboembolismo venoso (36).

Por fim, dados de registro italiano de pacientes com LMC que receberam ponatinibe foram publicados por Breccia et al., 2022. Esta é o maior estudo de vida real identificado na busca com dados de 666 pacientes. Resposta molecular [de RMM a uma pontuação de ≤ 0,01% na escala internacional de notificação] foi relatada em 59% dos pacientes de 593

pacientes analisados. Considerando-se todas as fases da doença, cerca de 19,2% de todos os pacientes apresentaram RMM. Este desfecho foi observado em 22,5%, 12% e 5,9% dos pacientes em FC, FA e CB, respectivamente. Quando se considerou a presença de mutação T315I, RMM foi observada em 15,8, 12,5% e 10,5%, respectivamente. Durante o acompanhamento (média: 14,4 meses), 20,4% precisaram de pelo menos uma redução de dose devido a eventos adversos e 39% descontinuaram o tratamento colaterais (37).

Os resultados de eficácia/ efetividade reportados nos estudos podem ser vistos no **Quadro 5**; resultados de segurança podem ser vistos no **Quadro 6**.

Quadro 5. Resultados de eficácia/ efetividade dos estudos incluídos na busca da parecerista.

Estudo (NCT)	Publicação	Intervenção	*Timepoint*	RCM % (IC 95%)	RHM % (IC 95%)	RMM n/N (%)	Tempo para resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	SLP % (IC 95%)	SG % (IC 95%)
Estudos de intervenção										
PACE* NCT01207440	Cortes et al., 2013 (30)	Ponatinibe	12 meses	LMC-FC total 56 (50 - 62) LMC-FC T315I n=45/64 (70%) LMC-FA total: n= 32/83 (39%) LMC-FA T315I n=12/18 (67%) LMC-CB total: n= 14/62 (23%) LMC-CB T315I: ND	LMC-FC total e T315I: NA LMC-FA total 55 (44 - 66) LMC-FA T315I n=9/18 (50%) LMC-CB total: 31 (20 - 44)	LMC-FC total: 92/270 (34) LMC-FC T315I: 36/64 (56) LMC-FA total: 13/83 (15,7) LMC-FA T315I: 4/18 (22) LMC-CB: ND	LMC-FC total: 2,8 (1,6 - 11,3) LMC-FC T315I: 2,8 (1,6-10,9) LMC-FA total 0,75 (2-25) LMC-FA T315I: 0,6 (0,5-5,8) LMC-CB total: 1 (1,7 -16,1)	LMC-FC total não atingida (1 - 19,4 meses ou mais) Taxa de resposta sustentada (12 meses): 91%; IC 95%: 85-95 LMC-FA total 12 meses (1-21) Taxa de resposta sustentada (12 meses): 48%; IC 95% NR LMC-CB total: 5 (1-20) Taxa de resposta sustentada (12 meses): 42%; IC 95% NR LMC-CB: NR	LMC-FC total: 80% (NR) LMC-FA total: 55% (NR); mediana: 18 meses LMC-CB total: 19% (NR); mediana: 4 meses	LMC-FC total: 94% (NR) LMC-FA total: 84% (NR) LMC-CB total: 29% (NR); mediana: 7 meses
	Cortes et al., 2018 (27)		60 meses	LMC-FC total n= 159/267 (60%) LMC-FC T315I n=46/64 (72%)	NA	LMC-FC total n= 1108/267 (40%) LMC-FC T315I n=37/64 (58%)	LMC-FC total: 2,8 (1,6 - 58,0) LMC-FC T315I: 2,8 (1,6-10,9)	LMC-FC total não atingida (NR) Taxa de resposta sustentada (50 meses): 82% (74 - 88)	LMC-FC total: 53% (45 - 60) LMC-FC T315I: 50% (32 - 65) LMC – FA: 22% (NR) LMC-CB: Mediana, 3,7 meses	LMC-FC total: 73% (66 - 79) LMC-FC T315I: 66% (51 - 78) LMC-FA: 49% (NR) LMC-CB: 9% (3 anos)

Estudo (NCT)	Publicação	Intervenção	*Timepoint*	RCM % (IC 95%)	RHM % (IC 95%)	RMM n/N (%)	Tempo para resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	SLP % (IC 95%)	SG % (IC 95%)
NCT 01667133	Tojo et al., 2017 (29)	Ponatinibe	12 meses	LMC-FC: n=11/17 (65%) Fase avançada**: n=8/18 (44%)	LMC-FC: NA Fase avançada: n=11/18 (61%)	LMC-FC: n=6/17 (35%) Fase avançada**: n=1/18 (6%)	LMC - FC: 2,8 (2,8 - 11,0) Fase avançada**: 0,3 (0,1 - 1,8)	LMC-FC não atingida Taxa de resposta sustentada (12 meses):100% Fase avançada**: 3,6 meses (1,1 - 10,4) Taxa de resposta sustentada (12 meses): NR	LMC-FC total (n=17): 81% (52 - 94); mediana não alcançada (variação: 2,8 - 22,1 meses) LMC- FC T315I (n=3): 67%; mediana não alcançada (variação: 2,8 - 22,1 meses) Fase avançada** total (n=18): 6%; mediana: 3,3 (variação: 0,3 a 17,3) Fase avançada** T315I (n=11): 9%; mediana: 3,2 (variação: 0,9 a 17,3)	LMC-FC total (n=17): 100% (100 - 100); mediana não alcançada (variação: 13,6 - 27,1 meses) LMC- FC T315I (n=3): 100%; mediana não alcançada (variação: 15,4 - 27,1 meses) Fase avançada** total (n=18): 44%; mediana: 10,2 (variação: 0,3 a 26,8) Fase avançada** T315I (n=11): 45%; mediana: 8,7 (variação: 3,6 a 26,8)
NCT02467270	Cortes et al., 2021 (28)	Ponatinibe 45 mg (n=94)	12 meses	n=46/91 (50,5%)	NR	RM (<=1% BRC-ABL1IS) 41,1% (IC 98,3%: 31,7-57), p<0,017 T315I+: 60%; T315I-: 48,5% RMM n=32/93 (34,4%)	6,0 (2,9-18,0)	Tempo para redução de dose e manutenção da resposta com 15 mg: 3,4 meses (variação: 0,1-41,9); n=33/455 (75%)	12 meses: 91,6% 24 meses: 80% mediana não atingida	12 meses: 97,8% 24 meses: 91,3% mediana não atingida
		Ponatinibe 30 mg (n=94)		n=30/90 (33,3%)	NR	RM (<=1% BRC-ABL1IS) 29% (IC 98,3%: 18,4-41,6) T315I+: 25,0%; T315I-: 38,4%	3,0 (2,9-15,3)	Tempo para redução de dose e manutenção da resposta com 15 mg: 37,1 meses (variação: 0,1-40,5); n=22/28 (79%)	12 meses: 86,1% 24 meses: 76,1% mediana não atingida	12 meses: 97,8% 24 meses: 95,1% mediana não atingida

Estudo (NCT)	Publicação	Intervenção	*Timepoint*	RCM % (IC 95%)	RHM % (IC 95%)	RMM n/N (%)	Tempo para resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	SLP % (IC 95%)	SG % (IC 95%)
						RMM n=23/93 (24,7%)				
		Ponatinibe 15 mg (n=94)		n=39/89 (43,8%)	NR	RM (<=1% BRC-ABL1IS) 23,1%(13,4-35,3) T315I+: 10,5%; T315I-: 29,6% RMM n= 21/91 (23,1%)	6,0 (2,9-31,9)	NR	12 meses: 84,9% 24 meses: 78,1% mediana não atingida	12 meses: 97,9% 24 meses: 93,6% mediana não atingida
Estudos observacionais de braço único										
NA	Heiblig et al., 2018 (33)	Ponatinibe	8, 12, 18 e 36 meses	NR	NR	LMC-FC 6 meses: 66,7% (variação: 52,2-82,9) 18 meses: 81,8 (variação: 68,5-94,9) presença de mutação: p=0,593	NR	NR	NR	LMC-FC 12 meses: 95,7% (variação: 90-110) 36 meses: 81,5 (variação: 70,5-94) LMC-FA mediana: 42 meses na última avaliação LMC-CB mediana: 7,4 meses na última avaliação

Estudo (NCT)	Publicação	Intervenção	*Timepoint*	RCM % (IC 95%)	RHM % (IC 95%)	RMM n/N (%)	Tempo para resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	SLP % (IC 95%)	SG % (IC 95%)
NCT03678454	Devos et al., 2021* (34)	Ponatinibe	NR	RCC n/N (%): 2/33 (6)	NR	Total: 19/33 (58) 45 mg: 15/23 (65) 30 mg: 0/4 (0) 15 mg: 3/5 (60) 15 mg em dias alternados: 1/1 (100)	151 dias (26-616)	NR	36 meses: 81,6%	36 meses: 85,3%
NR	Caocci et al., 2019 (35)	Ponatinibe	NR	NR	NR	RM[4] Taxa de incidência acumulada em 5 anos: 40,6% (DP=10,7)	NR	NR	NR	NR
NR	Sacha et al., 2022 (36)	Ponatinibe	NR	LMC-FC 16 (70%) LMC-FA ou CB 0 (0)	NR	10 (91%)	NR	NR	LMC-FC e FA 35,4 meses: 100%	Total 24 meses: 60% (IC 95%: 44-76) mediana não atingida LMC-FC 24 meses: 84% mediana não atingida mutação T315I não associada a SG (0,2) LMC-FA 24 meses:100% mediana não atingida

Estudo (NCT)	Publicação	Intervenção	*Timepoint*	RCM % (IC 95%)	RHM % (IC 95%)	RMM n/N (%)	Tempo para resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	SLP % (IC 95%)	SG % (IC 95%)
										LMC-CB 24 meses: 20% mediana 4,8 meses
NR	Breccia et al., 2022 (37)	Ponatinibe	NR	NR	NR	Total: 128 (19,2) LMC-FC: 116 (22,5) LMC-FA: 6 (12) LMC-CB: 6 (5,9) LMC-FC T315I: 3 (15,8) LMC-FA T315I: 1 (12,5) LMC-CB T315I: 2 (10,5)	NR	NR	NR	NR
Estudos de comparação**										

Estudo (NCT)	Publicação	Intervenção	*Timepoint*	RCM % (IC 95%)	RHM % (IC 95%)	RMM n/N (%)	Tempo para resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	SLP % (IC 95%)	SG % (IC 95%)
NA	Nicolini et al., 2017 (31)	Ponatinibe	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	LMC-FC 24 meses: 84% 48 meses: 72,7% mediana não alcançada LMC-FA 24 meses: 77,2% 48 meses: 69% mediana não atingida LMC-CB 24 meses: 13,9% 48 meses: 2% mediana=7,0 meses
		Allo-SCT	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	LMC-FC 24 meses: 60,5% 48 meses: 55,8% mediana 103,3 meses LMC-FA 24 meses: 68,8% 48 meses: 68,8% mediana:55,6 meses LMC-CB 24 meses: 36,3% 48 meses: 26% média: 10,5 meses

Estudo (NCT)	Publicação	Intervenção	*Timepoint*	RCM % (IC 95%)	RHM % (IC 95%)	RMM n/N (%)	Tempo para resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	SLP % (IC 95%)	SG % (IC 95%)
		Ponatinibe vs. Allo-SCT	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	LMC-FC 24 meses: p=0,004 48 meses: p=0,013 HR=0,37; IC 95%: 0,16-0,84; p=0,017 LMC-FA 24 meses: p=0,618 48 meses: p=0,889 HR=0,90; IC 95%: 0,20-4,10; p=0,889 LMC-CB 24 meses: p=0,084 48 meses: p=0,026 HR=2,29; IC 95%: 1,08-4,82; p=0,03
NA	Jabbour et al., 2023	Ponatinibe	36 meses (mediano)	Sem pareamento: Melhor resposta – n (%) < 1 log: 56 (32) 1 log: 28 (16) 2 log: 34 (20) 3 log + : 55 (32)			NR	NR	Pré pareamento 81% em 3 anos Propensity score: 83% em 3 anos	Pré pareamento 89% em 3 anos Propensity score: 87% em 3 anos
		ITQ de 2ª geração	46 meses (mediano)	Sem pareamento: Melhor resposta – n (%) < 1 log: 59 (46) 1 log: 25 (10) 2 log: 17 (13) 3 log + : 27 (21)			NR	NR	Pré pareamento: 60% em 3 anos Propensity score: 59% em 3 anos	Pré pareamento 81% em 3 anos Propensity score: 83% em 3 anos

Estudo (NCT)	Publicação	Intervenção	*Timepoint*	RCM % (IC 95%)	RHM % (IC 95%)	RMM n/N (%)	Tempo para resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses	SLP % (IC 95%)	SG % (IC 95%)
		Pnatinibe vs. ITQ 2ª geração	36 meses	NR			NR	NR	Pré pareamento: p < 0,001 Propensity score: p < 0,001	Pré pareamento: p= 0,01 Propensity score: p = 0,03

*Somente os dados para LMC foram extraídos, considerando a população para a qual foi feita a solicitação de incorporação; **Considerados somente os comparadores disponíveis no SUS (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, transplante de medula óssea ou melhores cuidados de suporte), quando disponíveis.

Legenda: allo-SCT, transplante de células tronco alogênico; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; ITQ, inibidor de tirosina-quinase; LMC, leucemia mieloide crônica; LMC-CB, leucemia mieloide crônica em crise blástica; LMC-FC, leucemia mieloide crônica em fase crônica; LMC-FA, leucemia mieloide crônica em fase acelerada; NR, não reportado; RCC, resposta citogenética completa; RCM, resposta citogenética maior; RHM, resposta hematológica maior; RM, resposta molecular; RMM, resposta molecular maior; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; vs., versus.

Quadro 6. Resultados de segurança dos estudos incluídos na busca da parecerista.

Estudo	Publicação	EA gerais n (%)	EA gerais reportados por ≥ 5%	EA graves n (%)	EA graves reportados por ≥ 5%	Eventos arteriais oclusivos	Modificação de dose** n (%)	Óbito n (%)
Estudos de intervenção								
PACE* NCT01207440	Cortes et al., 2013 (30)	NR#	Não hematológico: rash (35,2%), pele seca (32,4%), dor abdominal (22,8%), cefaleia (19,2%), elevação de lipase (18,5%), fadiga (18,0%), constipação (16,0%), mialgia (16,5%), artralgia (16,5%), náusea (14,1%), elevação de enzimas hepáticas (5,0% - 11,0%), elevação de enzimas pancreáticas (6,0%), pancreatite (6,9%), hipertensão (7,9%) Hematológico: trombocitopenia (39,3%), neutropenia (19,2%) e anemia (13,2%)	NR#	Não hematológico: dor abdominal (5,9%), aumento de lipase (10,8%), pancreatite (5,7%) Hematológico: trombocitopenia (31,2%), neutropenia (17,0%), anemia (8,6%)	Cardiovasculares gerais: 7,1% Cerebrovasculares gerais: 3,6% Vasculares periféricos gerais: 4,9% Cardiovasculares graves: 5,1% Cerebrovasculares graves: 2,4% Vasculares periféricos graves: 2,0%	Redução***: 55% Interrupção***: 69% Descontinuação: 54 (12,9%)	LMC-FC: 5 (2) LMC-FA: 2 (2) LMC-CB 6 (10)
	Cortes et al., 2018 (27)	NR#	Pacientes com LMC (qualquer fase): Não hematológico: dor abdominal (43,6%), rash (43,4), constipação (39,9%), cefaleia (38,6%), pele seca (37,6%), fadiga (30,9%), hipertensão (32,1%), pirexia (19,9%), artralgia (31,4), náusea (30,4%), diarreia (22,5%), elevação de lipase (22,8%), vômitos (21,6%), mialgia (22,5%) e dores nas extremidades (21,6%) Hematológico: trombocitopenia (45,8%), neutropenia (25,4%) e anemia (24,7%)	NR#	Não hematológico: dor abdominal (9,6%), aumento de lipase (12,7%), hipertensão (12,2%) Hematológico: trombocitopenia (36,9%), neutropenia (22,5%), anemia (16,1%)	† Cardiovasculares gerais: 16% Cerebrovasculares gerais: 13% Vasculares periféricos gerais: 14% Cardiovasculares graves: 12% Cerebrovasculares graves: 10% Vasculares periféricos graves: 11%	Redução†: 221 (82%) Interrupção$: 221 (82%) Descontinuação†: 78 (18,7%)	LMC-FC: 9 (3) LMC-FA: 5 (6) LMC-CB 7 (11)

Estudo	Publicação	EA gerais n (%)	EA gerais reportados por ≥ 5%	EA graves n (%)	EA graves reportados por ≥ 5%	Eventos arteriais oclusivos	Modificação de dose** n (%)	Óbito n (%)
NCT 01667133	Tojo et al., 2017 (29)	NR#	Não hematológico: pirexia (66%), hipertensão (46%), pele seca (31%), elevação de lipase (31%), rash (31%), diarreia (26%), aumento de enzimas hepáticas (23% - 26%), constipação (23%), edema periférico (23%), artralgia (20%) Hematológico: trombocitopenia (66%), neutropenia (34%), leucopenia (26%), neutropenia febril (20%)	NR#	Não hematológico: pirexia (14%), hipertensão (37%), aumento de lipase (17%), aumento de enzimas hepáticas (6%) Hematológico: trombocitopenia (57%), neutropenia (34%), leucopenia (26%), neutropenia febril (20%)	Eventos arteriais oclusivos LMC-FC: 3 (18%) Fase avançada**: 2 (11%)	LMC-FC: Redução: 14 (82%) Interrupção: 13 (76%) Descontinuação: 2 (12%) Fase avançada**: Redução: 5 (28%) Interrupção: 5 (28%) Descontinuação: 72 (11%)	LMC-FC: 0 (0) Fase avançada**: 3 (16,7%)
NCT02467270	Cortes et al., 2021 (28)	45 mg: 94 (100) 30 mg: 88 (93,6) 15 mg: 89 (94,7)	não hematológico: hipertensão arterial (28%), cefaleia (18%), aumento de lipase (17%) hematológico: trombocitopenia (40%), neutropenia (26%) e anemia (19%)	45 mg: 31 (34) 30 mg: 24 (25,5) 15 mg: 31 (33,0)	NR	Gerais: 45 mg: 9 (9,6) 30 mg: 5 (5,3) 15 mg: 3 (3,2) Graves: 45 mg: 4 (4,3) 30 mg: 4 (4,3) 15 mg: 3 (3,2)	Redução: 45 mg: 43 (45,7) 30 mg: 33 (35,1) 15 mg: 30 (31,9) Interrupção: 45 mg: 67 (71,3) 30 mg: 58 (61,7) 15 mg: 55 (58,5) Descontinuação: 45 mg: 18 (19,1) 30 mg: 15 (16,0) 15 mg: 13 (13,8 mg)	4 relacionados a EA (2 mortes súbitas em pacientes com risco CV no grupo 45 mg e 2 pneumonias no grupo 15 mg)
Estudos observacionais de braço único								
NA	Heiblig et al., 2018 (33)	LMC-FC Não-hematológicos: 19 (40) Hematológicos: 7 (14,6)	LMC-FC Não-hematológicos: eventos pancreáticos, hepáticos, toxicidade cutânea	NR	NR	Total (n=62): Hipertensão: n=12 (19,3%) Infarto do miocárdio: n=3 (8,1%) Fibrilação atrial: n=4 (6,4%) LMC-FC (n=48) gerais: hipertensão: n=12 (25%) bloqueio AV: n=4 (8,3%) Fibrilação atrial: n=3 (6,3%) Infarto do miocárdio: n=3 (6,3%) graves:	NR	8 (12,9), dois relacionados a eventos cardiovasculares

Estudo	Publicação	EA gerais n (%)	EA gerais reportados por ≥ 5%	EA graves n (%)	EA graves reportados por ≥ 5%	Eventos arteriais oclusivos	Modificação de dose** n (%)	Óbito n (%)
						Hipertensão: n=2 (4,2%) Infarto do miocárdio: n=2 (4,2%)		
NCT03678454	Devos et al., 2021* (34)	34 (68%)***	Rash, pele seca, constipação, trombocitopenia, dor abdominal	NR	NR	NR	Redução de dose: 10 (61) Aumento de dose: 14 (42) Interrupção: 11 (33) Descontinuação do tratamento por AE: 8 (24,2)	5 (10%)***
NR	Caocci et al., 2019 (35)	NR	NR	NR	NR	EA cardiovasculares n=26/80 (30,5%), 50% graves Eventos arteriais oclusivos: n=14/80 (16,5%) Hipertensão: n=12/80 (14,1%) Taxa de incidência acumulada em 60 meses de eventos arteriais oclusivos: 25,7% (DP=7%) Hipertensão: 14,1% Idade e SCORE associados a maior taxa de incidência de eventos arteriais oclusivos SCORE alto e muito alto vs. baixo a intermediário: [74,3% (19,7) vs. 15,2 (6,2)], p<0,0001 Idade >= 60 anos: [51,5% (16,6) vs 16,9% (6,9)], p=0,008	Redução de dose: 4 (4,7) Descontinuação do tratamento por AE: 11 (12,9)	CV: 0 (0)

Estudo	Publicação	EA gerais n (%)	EA gerais reportados por ≥ 5%	EA graves n (%)	EA graves reportados por ≥ 5%	Eventos arteriais oclusivos	Modificação de dose** n (%)	Óbito n (%)
NR	Sacha et al., 2022 (36)	Total 19 (44) LMC-FC 12 (52) LMC-FA 1 (33) LMC-CB 6 (35)	Trombocitopenia (23%), neutropenia (14%), anemia (7%)	Hematológicos Total 12 (28) LMC-FC 8 (35) LMC-FA 1 (33) LMC-CB 3 (18) Não hematológicos Total 13 (10) LMC-FC 8 (35) LMC-FA 0 (0) LMC-CB 5 (29)	NR	Hipertensão Total: 9 (21) LMC-FC: 5 (22) LMC-FA: 1 (33) LMC-CB 3 (18) Tromboembolismo venoso Total: 3 (7) LMC-FC: 1 (4) LMC-FA: 0 (0) LMC-CB 2 (12)	Redução de dose: 10 (24) Descontinuação do tratamento por AE: 4 (9)	LMC-FC 3 (13) LMC-FA 0 (0) LMC-CB 13 (76)
NR	Breccia et al., 2022 (37)	NR	NR	NR	NR	NR	Redução: 309 (46,4) sem EA; 136 (20,4) por EA Aumento de dose: 153 (23) Interrupção: 144 (21,6) Descontinuação: 261 (39)	Total: 59 (8,9) LMC-FC: 18 (5,4) LMC-FA: 7 (14) LMC-CB: 24 (23,7)

*Somente os dados para LMC foram extraídos, considerando a população para a qual foi feita a solicitação de incorporação; **Modificação de dose: aumento ou redução de dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento por eventos adversos; ***Informações gerais para LMC e LLA - dados estratificados não apresentados; †Resultados para pacientes com LMC-FC; #Frequências apresentadas por evento

Legenda: CV, cardiovascular; EA, evento adverso; LMC-CB, leucemia mieloide crônica em crise blástica; LMC-FA, leucemia mieloide crônica em fase acelerada; LMC-FC, leucemia mieloide crônica em fase crônica; mg, miligrama; NR, não reportado

6.4. Efeitos da tecnologia

A seguir, estão descritos, brevemente, os efeitos da tecnologia. Maiores detalhes estão disponíveis na seção 6.3.

6.4.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida livre de progressão

A SLP estimada em 12 meses foi variável de acordo com a fase da doença, sendo de aproximadamente 80% para pacientes em FC (29,30), 55% para FA e 19% para CB, em 12 meses (30). Em 60 meses, a SLP foi de 53% para pacientes em FC e 22% em FA. Para pacientes em CB, a mediana de SLP foi de 3,7 meses (27). Estudos observacionais reportaram SLP em 36 meses variando de 81,6% a 100% (34,36).

No estudo retrospectivo que comparou pacientes que receberam ponatinibe ou ITQs de segunda geração em terceira linha de tratamento, observou-se que a SLP foi de 83% vs. 59%, respectivamente (p=0,00022), em 36 meses (32).

Sobrevida global

A SG estimada em 12 meses reportada pelos estudos variou de 94% a 100% em pacientes com LMC-FC (29,30). Para pacientes com LMC-FA foi de 84%. Em 24 meses, a SG estimada variou de 84% a 95,1%, com variações discretas de acordo com a fase da doença e a dose de ponatinibe utilizada no início do estudo (28,36). Em 60 meses, a SG estimada foi de 73% em pacientes com LMC-FC, de 49% em pacientes com LMC-FA e de 9% em três anos para pacientes com LMC-CB (27). A presença de mutação T315I não teve associação significativa com este desfecho (29,33).

Para a comparação entre ponatinibe e transplante de células tronco alogênico, a SG em 24 e 48 meses foi significativamente maior em pacientes com LMC em fase crônica que receberam ponatinibe comparado ao transplante de células tronco alogênico (24 meses: 84% vs. 60,5%, respectivamente; p = 0,004; 48 meses: 72,7% vs. 55,8%, respectivamente; p = 0,013), com *hazard ratio* (HR) de 0,37 (IC 95%: 0,16 - 0,84; p = 0,017). Em pacientes com LMC-FA, a SG não diferiu entre os grupos (HR: 0,90; IC 95%: 0,20 - 4,10; p = 0,889). Já em pacientes com LMC-CB, o ponatinibe foi associado a uma SG mais curta em comparação com o transplante de células tronco alogênico (HR: 2,29; IC 95%: 1,08 - 4,82; p = 0,030). Resultados de segurança não foram reportados neste estudo (31).

No estudo retrospectivo que comparou pacientes que receberam ponatinibe ou ITQs de segunda geração em terceira linha de tratamento, observou-se que a SG foi de 87% vs. 83%, respectivamente, em 36 meses (p=0,03)(32).

Resposta ao tratamento

Para pacientes com LMC-FC, 56% a 75% dos pacientes atingiram RCM, independentemente da dose recebida (29,30). Em estudo que avaliou o tratamento iniciando em diferentes doses, houve variação na proporção de pacientes que atingiram RCM: 50,5%, 33,3% e 43,8% dos pacientes que iniciaram o tratamento com 45 mg, 30 mg e 15 mg, respectivamente, apresentaram esse desfecho (28). Para pacientes em FA e CB, para os quais a o desfecho primário foi RHM, 55% e 31%, respectivamente, apresentaram esse desfecho em 12 meses (30).

RMM foi reportada em cerca de 35% dos pacientes em FC em 12 meses (28–30) e em 60% em 60 meses (27). Em estudos observacionais, a proporção de pacientes que atingiu esse desfecho foi bastante variável, de acordo com as fases consideradas e tempos de acompanhamento (33,34,36,37).

No estudo retrospectivo que comparou pacientes que receberam ponatinibe ou ITQs de segunda geração em terceira linha de tratamento, observou-se que maior proporção de pacientes recebendo ponatinibe apresentou resposta ao tratamento superior a 2 logs (amostra não pareada) em comparação aos que receberam ITQ de segunda geração (32).

Qualidade de vida

Nenhum estudo incluído reportou dados de qualidade de vida.

6.4.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Dentre os eventos adversos não hematológicos mais frequentemente reportados incluem-se: rash, pele seca, hipertensão, constipação e dor abdominal. Dentre os hematológicos, foram frequentemente reportados trombocitopenia, neutropenia e anemia (27–30,33,34,36). Considerando-se os estudos que reportaram as frequências, de 44% a 96% dos participantes apresentaram eventos adversos em qualquer grau (28,34,36).

Eventos adversos graves

Os eventos adversos graves não hematológicos mais frequentemente reportados nos estudos foram dor abdominal, aumento de lipase, pancreatite, hipertensão. Dentre os hematológicos, os mais comumente reportados foram trombocitopenia e neutropenia (27,29,30). No que diz respeito às frequências, eventos adversos graves foram reportados em 34%, 25,5% e 33% dos pacientes que receberam ponatinibe em doses iniciais de 45, 30 e 15 mg, respectivamente (28). Coorte retrospectiva reportou que 28% dos participantes apresentaram eventos adversos hematológicos graves e 10% apresentaram eventos não hematológicos graves (36).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Descontinuação do tratamento por eventos adversos foi reportada por mais de um estudo. Em estudos clínicos, 11% a 18,7% dos participantes descontinuaram o tratamento por eventos adversos (27–30). Em estudos observacionais, a frequência de descontinuação variou de 9% a 39% (34–37).

Eventos adversos de natureza oclusiva

Eventos arteriais oclusivos foram reportados na maioria dos estudos que avaliaram ponatinibe. Nos estudos clínicos, em 60 meses, observou-se que 16% dos pacientes apresentaram eventos cardiovasculares gerais, 13% apresentaram eventos cerebrovasculares gerais e 14% apresentaram eventos vasculares periféricos gerais. O mesmo estudo reportou que eventos graves ocorreram, respectivamente, em 12%, 10% e 11% (27). Outro estudo reportou que eventos arteriais oclusivos em qualquer gravidade ocorreram em 6% dos pacientes, enquanto os graves foram reportados para 3% (28). Estudos observacionais relataram estes eventos em cerca de 30% dos pacientes (33,35). Foram reportados casos de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, bloqueio átrio ventricular, hipertensão e tromboembolismo venoso (33,35,36).

6.5. Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

O demandante não apresentou avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, independentemente do desenho de estudo, apesar da existência de ferramentas recomendadas pela Colaboração Cochrane ou pelo Instituto Joanna Briggs, por exemplo.

Como análise crítica dos estudos foram apresentados dois parágrafos a respeito das limitações identificadas, voltadas principalmente à discussão acerca da ausência de comparadores, randomização e cegamento, como pode ser visto no trecho extraído do dossiê a seguir:

> *"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 ser torna compreensível por motivos éticos, uma vez que são situações clínicas extremamente graves e que exigem intervenção precoce e intensa, sendo difícil estabelecer comparadores que já falharam, pois certamente os resultados com a manutenção desses ITQs não seriam eficazes, uma vez que já apresentaram falha no tratamento. Adicionalmente, o uso de medidas paliativas para se estabelecer melhores cuidados em saúde não podem ser assumidos, uma vez que os resultados não seriam satisfatórios, uma vez que existe a chance de manutenção da resposta a longo prazo colm o uso do ponatinibe.*
>
> *Como o ponatinibe logrou resultados adequados em ensaios clínicos de Fase 1, considera-se apto a novos ensaios clínicos, associado a ser uma alternativa única para pacientes que falharam aos ITQs de 2ª geração. Dessa maneira, a ausência de comparadores é algo esperado em estudos desse porte, visto que esses pacientes estão*

em situação clínica crítica, sem opções terapêuticas disponíveis e o tempo de espera por um novo medicamento pode ser determinante para o prognóstico desses pacientes."

6.6. Risco de viés dos estudos de acordo com análise da parecerista

A parecerista utilizou a ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da colaboração Cochrane (38) para a avaliação do risco de viés do ECR (**Figura 4**). Para os estudos de intervenção não randomizados com comparação entre ponatibnibe e tratamento ativo, utilizou-se o *Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions* (ROBINS-I) (39) (**Figura 5**). Para os estudos de braço único, utilizou-se a ferramenta de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) (40) que, embora não apresente pontos de corte para sua classificação, apresentam os itens considerados essenciais para a avaliação desse tipo de estudo (

Figura *6*).

Figura 4. Risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática.

Item	Nicolini et al., 2017	Jabbour et al., 2023
Viés devido a fatores de confusão	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Viés na seleção dos participantes dos estudos	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Viés na classificação das intervenções	Baixo	Baixo
Viés devido a desvio das intervenções pretendidas	Baixo	Baixo
Viés devido a dados faltantes	Algumas preocupações	Baixo
Viés na medida dos desfechos	NI	NI
Viés de seleção dos resultados reportados	Baixo	Baixo

Figura 5. Risco de viés do estudo observacional comparativo incluído na revisão sistemática.

Item	Cortes et al., 2013 Cortes et al., 2018	Tojo et al., 2017	Heiblig et al., 2018	Devos et al., 2021	Caocci et al., 2019	Sacha et al., 2022	Breccia et al., 2022
Os critérios de inclusão estavam claros?	S	S	S	S	N	S	N
A condição foi medida de maneira padronizada e confiável para todos os participantes incluídos?	S	S	S	S	S	S	S
Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos?	S	S	S	S	S	S	S
Houve inclusão consecutiva de participantes?	S	S	S	S	S	I	S
Houve inclusão completa de participantes?	S	S	S	S	S	I	S
Houve relato claro das características demográficas dos participantes?	S	S	S	S	S	S	S
Houve relato claro das características clínicas dos participantes?	S	S	S	S	S	S	S
Os desfechos ou resultados de acompanhamento foram claramente relatados?	S	S	S	S	S	S	S
Houve relato claros das informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) considerados?	S	S	S	S	S	S	S
A análise estatística foi adequada?	S	S	S	S	S	S	S

Legenda: S, sim; I, incerto; N, não; NA, não se aplica.

Figura 6. Avaliação crítica dos estudos de braço único incluídos na revisão sistemática.

No único ECR disponível, o risco de viés foi elevado, principalmente considerando-se que o estudo foi aberto e não há informações claras sobre o processo de randomização e sigilo de alocação – para o último, acredita-se que não houve, dado o desenho do estudo (28). Já as coortes com comparador (31,32) apresentaram algumas preocupações uma vez que os pacientes apresentavam algumas diferenças clínicas em linha de base; os critérios de seleção estavam pouco claros (31,32) e houve inclusão incompleta de participantes (31); dados faltantes na coorte de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco alogênico; não há informação se os avaliadores dos desfechos estavam cegados; e, por fim, as terapias foram realizadas em períodos diferentes, isto é, os transplantes foram realizados antes da existência de ponatinibe e os padrões de tratamento poderiam ter diferido. Por fim, a maioria dos estudos de braço único apresentaram qualidade satisfatória, incluindo a maioria dos requisitos listados na ferramenta. Destaca-se, entretanto, que os estudos de Caocci et al., 2019 (35) e Breccia et al., 2022 (37) não apresentaram claramente os critérios de inclusão dos participantes. Já no estudo de Sacha et al., 2022 (36) há incerteza se houve inclusão consecutiva e completa de participantes.

6.7. Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante

O demandante não apresentou avaliação formal da qualidade da evidência, discriminando os critérios estabelecidos por ferramentas padronizadas, como é o caso da abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (41), recomendada nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos (42). Este documento apresenta um fluxograma simplificado para avaliação da qualidade da evidência, o qual foi utilizado pelo demandante. A avaliação foi feita a nível de estudo, e não por desfecho e comparação, considerando a totalidade das evidências disponíveis. Ademais, não ficou claro que elementos foram considerados para

elevar ou reduzir a qualidade da evidência e não foram fornecidas explicações adicionais sobre os julgamentos. A **Figura 7** ilustra a avaliação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante.

Fonte: material do demandante (dossiê, página 104).

Figura 7. Avaliação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante.

6.8. Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com a parecerista

A avaliação da qualidade geral da evidência pela parecerista foi feita por do meio sistema GRADE (41). Realizou-se avaliação da qualidade da evidência, por desfecho, considerando-se os resultados relativos a ponatinibe avaliado no ensaio clínico randomizado (**Quadro 7**), nos estudos de intervenção não randomizados (**Quadro 8**), os resultados para a comparação de ponatinibe vs. transplante de células-tronco alogênico (**Quadro 9**) e para a comparação de ponatinibe vs. ITQ de segunda geração **Quadro 10**.

De modo geral, a qualidade da evidência para os estudos com ponatinibe foi muito baixa para os estudos de braço único. De acordo com o GRADE, quando estudos de intervenção não randomizados são avaliados por meio de ferramenta outra além do ROBINS-I, a qualidade da evidência inicia-se como baixa. Adicionalmente, houve *downgrade* devido à alta heterogeneidade clínica dos participantes e pelo fato dos estudos serem de braço único ou sem grupo comparador além de ponatinibe e abertos. Apesar da maioria dos estudos não apresentarem grandes limitações, alguns deixaram de apresentar informações claras sobre os critérios de seleção empregados ou informações pouco claras sobre o método de inclusão dos participantes. Para a evidência proveniente de ECR, a qualidade da evidência foi baixa para a maioria dos desfechos. Considerando-se que a ocorrência de eventos adversos tem efeito dose-dependente, para este desfecho a qualidade da evidência foi moderada.

Para a comparação entre ponatinibe e transplante de células-tronco alogênico e ITQs de segunda geração, a qualidade da evidência foi moderada, uma vez que o estudo apresentou algumas preocupações em alguns critérios da avaliação do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência do ponatinibe por meio do GRADE a partir de ECR.

Avaliação da certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ponatinibe 45 mg	ponatinibe em doses reduzidas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Resposta ao tratamento												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	De acordo com etsudo de Cortes et al., 2021: - Resposta citogenética completa: - 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%)				⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Sobrevida global												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	De acordo com estudo de Cortes et al., 2021: - 12 meses: - 45 mg/dia: 97,8% - 30 mg/dia: 97,8% - 15 mg/dia: 97,9% - 24 meses: - 45 mg/dia: 91,3% - 30 mg/dia: 95,1% - 15 mg/dia: 93,6%				⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	De acordo com estudo de Cortes et al., 2021: - 12 meses: - 45 mg/dia: 91,6% - 30 mg/dia: 86,1% - 15 mg/dia: 84,9% - 24 meses: - 45 mg/dia: 80% - 30 mg/dia: 76,1% - 15 mg/dia: 78,1%				⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE

Avaliação da certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ponatinibe 45 mg	ponatinibe em doses reduzidas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos graves												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	De acordo com estudo de Cortes et al., 2021: - 45 mg:31 (34) - 30 mg:24 (25,5) - 15 mg:31 (33,0)				⨁⨁◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos de natureza oclusiva												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	Gradiente dose-resposta	De acordo com estudo de Cortes et al., 2021: Gerais: - 45 mg: 9 (9,6) - 30 mg: 5 (5,3) - 15 mg: 3 (3,2) Graves: - 45 mg: 4 (4,3) - 30 mg: 4 (4,3) - 15 mg: 3 (3,2)				⨁⨁⨁◯ Moderada	IMPORTANTE
Descontinuação por eventos adversos												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhum	De acordo com estudo de Cortes et al., 2021: - 45 mg: 18 (19,1) -30 mg: 15 (16,0) - 15 mg: 13 (13,8 mg)				⨁⨁◯◯ Baixa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Explicações: a. Informações insuficientes sobre processo de randomização e medidas para manter cegamento; b. Pequeno número de pacientes por grupo (n=94)

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência do ponatinibe por meio do GRADE a partir de estudos de intervenção não randomizados.

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo*	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Resposta a tratamento									
7	estudo de intervenção não randomizado	grave[a]	grave[b]	não grave	não grave	nenhum	Para pacientes com LMC-FC, 56% a 75% dos pacientes atingiram RCM, independentemente da dose recebida (Cortes et al., 2013; Tojo et al., 2017). Para pacientes em FA e CB, para os quais a o desfecho primário foi RHM, 55% e 31%, respectivamente, apresentaram esse desfecho em 12 meses (Cortes et al., 2013). RMM foi reportada em cerca de 35% dos pacientes em FC em 12 meses (28–30) e em 60% em 60 meses (Cortes et al., 2018). Em estudos observacionais, a proporção de pacientes que atingiu esse desfecho foi bastante variável, de acordo com as fases consideradas e tempos de acompanhamento (Heiblig et al., 2018; Devos et al., 2021; Sacha et al., 2022; Breccia et al., 2022).	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Sobrevida livre de progressão									
5	estudo de intervenção não randomizado	grave[a]	grave[b]	não grave	não grave	nenhum	A SLP estimada em 12 meses foi variável de acordo com a fase da doença, sendo de aproximadamente 80% para pacientes em FC (Cortes et al., 2013; Tojo et al., 2017), 55% para FA e 19% para CB, em 12 meses (Cortes et al., 2013). Em 60 meses, a SLP foi de 53% para pacientes em FC e 22% em FA. Para pacientes em CB, a mediana de SLP foi de 3,7 meses (Cortes et al., 2018). Estudos observacionais reportaram SLP em 36 meses variando de 81,6% a 100% (Devos et al., 2021; Sacha et al., 2022).	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Sobrevida global									

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo*	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
6	estudo de intervenção não randomizado	grave[a]	grave[b]	não grave	não grave	nenhum	A SG estimada em 12 meses reportada pelos estudos variou de 94% a 100% em pacientes com LMC-FC (Cortes et al., 2013; Tojo et al., 2017). Para pacientes com LMC-FA foi de 84%. Em 60 meses, a SG estimada foi de 73% em pacientes com LMC-FC, de 49% em pacientes com LMC-FA e de 9% em três anos para pacientes com LMC-CB (Cortes et al., 2018). A presença de mutação T315I não teve associação significativa com este desfecho (Tojo et al., 2017; Heiblig et al., 2018).	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves									
3	estudo de intervenção não randomizado	grave[a]	grave[b]	não grave	não grave	nenhum	Estudo retrospectivo reportou que 28% dos participantes apresentaram eventos adversos hematológicos graves e 10% apresentaram eventos não hematológicos graves (Sacha et al., 2022). Os eventos adversos graves não hematológicos mais frequentemente reportados nos estudos foram dor abdominal, aumento de lipase, pancreatite, hipertensão. Dentre os hematológicos, os mais comumente reportados foram trombocitopenia e neutropenia.	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos de natureza oclusiva									
5	estudo de intervenção não randomizado	grave[a]	grave[b]	não grave	não grave	nenhum	Cortes et al., 2018 reportaram que 16% dos pacientes apresentaram eventos cardiovasculares gerais, 13% apresentaram eventos cerebrovasculares gerais e 14% apresentaram eventos vasculares periféricos gerais em cinco anos. Tojo et al., 2018 reportaram que 6% dos pacientes apresentaram eventos arteriais oclusivos em qualquer gravidade. Estudos observacionais relataram estes eventos em cerca de 30% dos pacientes. Foram reportados casos de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, bloqueio átrio ventricular, hipertensão e tromboembolismo venoso (Heiblig et al., 2018; Caocci et al., 2019; Sacha et al., 2022).	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Descontinuação por eventos adversos									

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo*	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
6	estudo de intervenção não randomizado	grave[a]	grave[b]	não grave	não grave	nenhum	Em estudos clínicos, 11% a 18,7% dos participantes descontinuaram o tratamento por eventos adversos (Cortes et al., 2013; Cortes et al., 2018; Tojo et al., 2017). Em estudos observacionais, a frequência de descontinuação variou de 9% a 39% (Devos et al., 2021; Caocci et al., 2019; Sacha et al., 2022; Breccia et al., 2022).	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE

*Considerados estudos de braço único, avaliados com a ferramenta do Joanna Briggs Institute.

Legenda: LMC-CB, leucemia mieloide crônica em crise blástica; LMC-FA, leucemia mieloide crônica em fase aguda; LMC-FC, leucemia mieloide crônica em fase crônica; RCM, resposta citogenética maior; RHM, resposta hematológica maior; RMM, resposta molecular maior; **Explicações:** a. estudos não randomizados, abertos, sem grupo comparador; b. alta heterogeneidade clínica de pacientes

Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência da comparação ponatinibe vs. transplante de células-tronco alogênico por meio do GRADE.

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida global									
1	Estudo de intervenção não randomizado	Grave [a,b,c,d,e]	não grave	Não grave	não grave	nenhum	A SG em 24 e 48 meses foi significativamente maior em pacientes com LMC-FC que receberam ponatinibe comparado ao transplante de células tronco alogênico (24 meses: 84% vs. 60,5%, respectivamente; p = 0,004; 48 meses: 72,7% vs. 55,8%, respectivamente; p = 0,013), com *hazard ratio* (HR) de 0,37 (IC 95%: 0,16 - 0,84; p = 0,017). Em pacientes com LMC-FA, a SG não foi diferiu entre os grupos (HR: 0,90; IC 95%: 0,20 - 4,10; p = 0,889). Já em pacientes com LMC-CB, o ponatinibe foi associado a uma SG mais curta em comparação com o transplante de células tronco alogênico (HR: 2,29; IC 95%: 1,08 - 4,82; p = 0,030).	⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO

Legenda: HR, hazard ratio; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; LMC-CB, leucemia mieloide crônica em crise blástica; LMC-FA, leucemia mieloide crônica em fase avançada; LMC-FC leucemia mieloide crônica em fase crônica; SG, sobrevida global. **Explicações:** a. Participantes dos grupos apresentando diferenças clínicas em linha de base; b. Critérios de seleção pouco claros; c. Inclusão incompleta de participantes e dados faltantes na coorte de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco alogênico; d. Ausência de informação sobre cegamento dos avaliadores dos desfechos; e. As terapias foram realizadas em períodos diferentes, podendo haver diferenças nos padrões de tratamento.

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência da comparação ponatinibe vs. inibidores de tirosina-quinase de segunda geração por meio do GRADE.

Avaliação da certeza							№ de pacientes		Efeito	Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ponatinibe	ITQ de segunda geração	Relativo (95% CI)		
Resposta ao tratamento											
1	estudo observacional	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	89/173 (51.4%)	44/128 (34.4%)	não estimável	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Sobrevida livre de progressão											
1	estudo observacional	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	79/92 (85.9%)	53/92 (57.6%)	não estimável	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Sobrevida global											
1	estudo observacional	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	80/92 (87.0%)	62/92 (67.4%)	não estimável	⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO

Legenda: CI, intervalo de confiança; ITQ, inibidor de tirosina quinase. **Explicações:** a. Algumas preocupações quanto a risco de viés pela ferramenta ROBINS-I: participantes apresentavam diferenças quanto às características basais e critérios de seleção estavam pouco claros; b. Pequeno número de participantes

6.9. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O corpo de evidências sugere que o tratamento com ponatinibe tem o potencial de promover resposta citogenética maior para grande parcela dos pacientes em FC, além de promover RMM para parte significativa dos participantes dos estudos. A SLP estimada em 12 meses foi variável de acordo com a fase da doença, sendo de aproximadamente 80% para pacientes em FC (27,28), 55% para FA e 19% para CB, em 12 meses. Em 60 meses, a SLP foi de 53% para pacientes em FC e 22% em FA. Para pacientes em CB, a mediana de SLP foi de 3,7 meses. Estudos observacionais reportaram SLP em 36 meses variando de 81,6% a 100%. A SG estimada em 12 meses variou de 94% a 100% em pacientes com LMC-FC e foi de 84% para pacientes com LMC-FA. Em 60 meses, a SG estimada foi de 73% em pacientes com LMC-FC, de 49% em pacientes com LMC-FA e de 9% em três anos para pacientes com LMC-CB.

Quando se comparou ponatinibe e transplante de células tronco alogênico, a SG em 24 e 48 meses foi significativamente maior em pacientes com LMC em fase crônica que receberam ponatinibe comparado ao transplante de células tronco alogênico (HR: 0,37; IC 95%: 0,16 - 0,84; p = 0,017). Em pacientes com LMC-FA, a SG não foi diferiu entre os grupos e em pacientes com LMC-CB, o ponatinibe foi associado a uma SG mais curta em comparação com o transplante de células tronco alogênico (HR: 2,29; IC 95%: 1,08 - 4,82; p = 0,030).

Já para a comparação entre ponatinibe e ITQ de segunda geração em terceira linha de tratamento, maior proporção de pacientes recebendo ponatinibe apresentou resposta ao tratamento superior a 2 logs em comparação aos que receberam ITQ de segunda geração, com SLP de 83% vs. 59% (p=0,00022) e SG de 87% vs. 83%, respectivamente, em 36 meses (p=0,03) (32).

Quanto aos desfechos de segurança, eventos adversos gerais ocorreram em 44% a 96% dos participantes dos estudos, sendo rash, pele seca, hipertensão, constipação, dor abdominal, trombocitopenia, neutropenia e anemia os mais frequentemente reportados (25–28,30,31,33). Os eventos adversos graves não hematológicos mais frequentemente reportados nos estudos foram dor abdominal, aumento de lipase, pancreatite, hipertensão. Dentre os hematológicos, os mais comumente reportados foram trombocitopenia. Quanto à descontinuação do tratamento por eventos adversos,9% a 39% dos participantes descontinuaram o tratamento.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

7.1.1. Apresentação do modelo de avaliação econômica

O **Quadro 11** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (43).

Quadro 11. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pela parecerista.

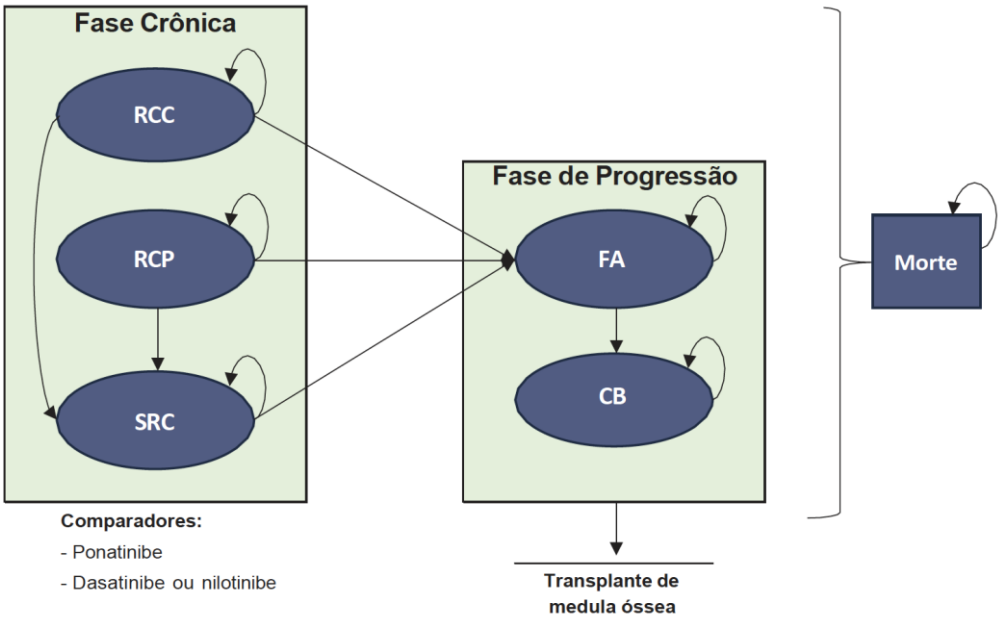
Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Ponatinibe vs. dasatinibe (50%) ou nilotinibe (50%)	Adequado com ressalvas, uma vez que uma parcela da população poderia ser elegível a TMO. Alternativamente, o demandante considerou que TMO seria elegível para parte da população que não responde ao tratamento com ITQ.
População em estudo e subgrupos	Paciente LMC em Fase Crônica após falha no tratamento de 2ª linha durante o uso de um ITQ de 2ª geração (dasatinibe ou nilotinibe)	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta ao tratamento.	Adequado.
Horizonte temporal	30 anos	Adequado. Considerando que o diagnóstico de LMC ocorre mais frequentemente entre a quinta e a sexta décadas de vida e que o padrão de tratamento atual permite que a expectativa de vida desses pacientes seja comparável à da população geral, 30 anos corresponderia ao tempo de vida.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Anos de vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	As categorias de custo consideradas incluíram: (i) custos de medicamentos (ITQ: PMVG sem impostos); TMO: procedimentos SIGTAP); (ii) custos de acompanhamento (procedimentos SIGTAP; quantitativo por premissa); (iii) tratamento de eventos adversos (SIGTAP, DATASUS, tipo de tratamento e estimativa com base em opinião de especialistas.	A estimativa dos custos está adequada em sua maioria. O demandante considerou os custos PMVG sem impostos visto que os comparadores, dasatinibe e nilotinibe não têm impostos e que, por isso, poderiam ser comparados em uma mesma base. Embora o demandante tenha apontado que o medicamento possa ser incluído na lista positiva com a sua incorporação, existem incertezas quanto a este fato. No entanto, considerando essa possibilidade, o demandante apresentou análise adicional considerando o custo de ponatinibe de acordo com PMVG 18%. Ademais, considera-se o demandante deveria ter conduzido buscas no banco de preços em saúde e utilizado o menor preço de compras públicas

Parâmetro	Especificação	Comentários
		identificado, como é solicitado pela Secretaria Executiva.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real.	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado.
Pressupostos do modelo	• Após falha do tratamento de segunda linha, o paciente passa a receber um tratamento de regate; • Os pacientes que fazem uso de nilotinibe interrompem o tratamento quando se passam 3 anos sem atingir a resposta esperada; • 50% dos pacientes de LMC em FC que, após a falha no tratamento de resgate (após a continuidade do tratamento com ponatinibe ou no grupo controle) progridem para a FC ou CB serão submetidos a TMO; • Quando os pacientes interrompem o tratamento, não há prosseguimento da terapia com qualquer outro ITQ; • Os pacientes poderão ser submetidos a um TMO quando ocorre falha no tratamento, com progressão da LMC em FC para a FA ou CB; • Eventos adversos de grau 1 e 2 seriam abordados na assistência ambulatorial, enquanto os eventos de graus 3 e 4 exigiriam internação.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise complementar considerando custo do ponatinibe de acordo com PMVG 18%. Análise de sensibilidade determinística, com variação de 25% acima e abaixo dos valores utilizados no caso bases para cada um dos 32 parâmetros considerados. Análise de sensibilidade probabilística, com 10.000 simulações de Monte Carlo.	Adequado.

Legenda: CB, crise blástica; FA, fase acelerada; FC, fase crônica; ITQ, inibidor de tirosinoquinase; LMC, leucemia mieloide crônica; PMVG, preço máximo de venda ao governo; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Proteses e Materiais Especiais – OPM do Sistema Único de Saúde; TMO, transplante de medula óssea.

O modelo apresentado pelo demandante é composto por seis estados de saúde: RCC, RCP ou SRC (na fase crônica da LMC), FA ou CM (na fase de progressão) e morte (**Fonte:** material do demandante (dossiê, página 107).

Figura *8*). O horizonte temporal adotado foi de 30 anos, divididos em ciclos de 90 dias.



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

Fonte: material do demandante (dossiê, página 107).

Figura 8. Diagrama de Markov do modelo econômico apresentado pelo demandante.

Os parâmetros de resposta ao tratamento e taxa de eventos adversos foram obtidos, em sua maioria, a partir de dados obtidos nos estudos incluídos no PTC. Outros *inputs,* incluindo dados de anos de vida ajustados por qualidade (QALY) foram complementados a partir de publicações identificadas pelo demandante na literatura por meio de busca não sistematizada.

7.1.2. Resultados da avaliação econômica – demandante

O demandante apresentou os resultados da análise de custo-efetividade com base em anos de vida ganhos (AVG) ou QALY ganhos. Com base nos parâmetros e nas premissas utilizados, a razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de R$ 43.571,40/ AVG e de R$ 35.560,62/ QALY ganho **Fonte:** Material do demandante (dossiê, página 117).

Figura 9.

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

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

Fonte: Material do demandante (dossiê, página 117).

Figura 9. Resultados da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante.

7.1.3. Análise de sensibilidade da avaliação econômica – demandante

Em uma primeira análise complementar, o demandante considerou o custo do ponatinibe de acordo com PMVG 18%, mantendo todos os demais parâmetros do modelo. O ICER foi de R$ 54.622,12/ AVG e de R$ 44.579,62/ QALY ganho (**Fonte:** Material do demandante (dossiê, página 118).

Figura *10*).

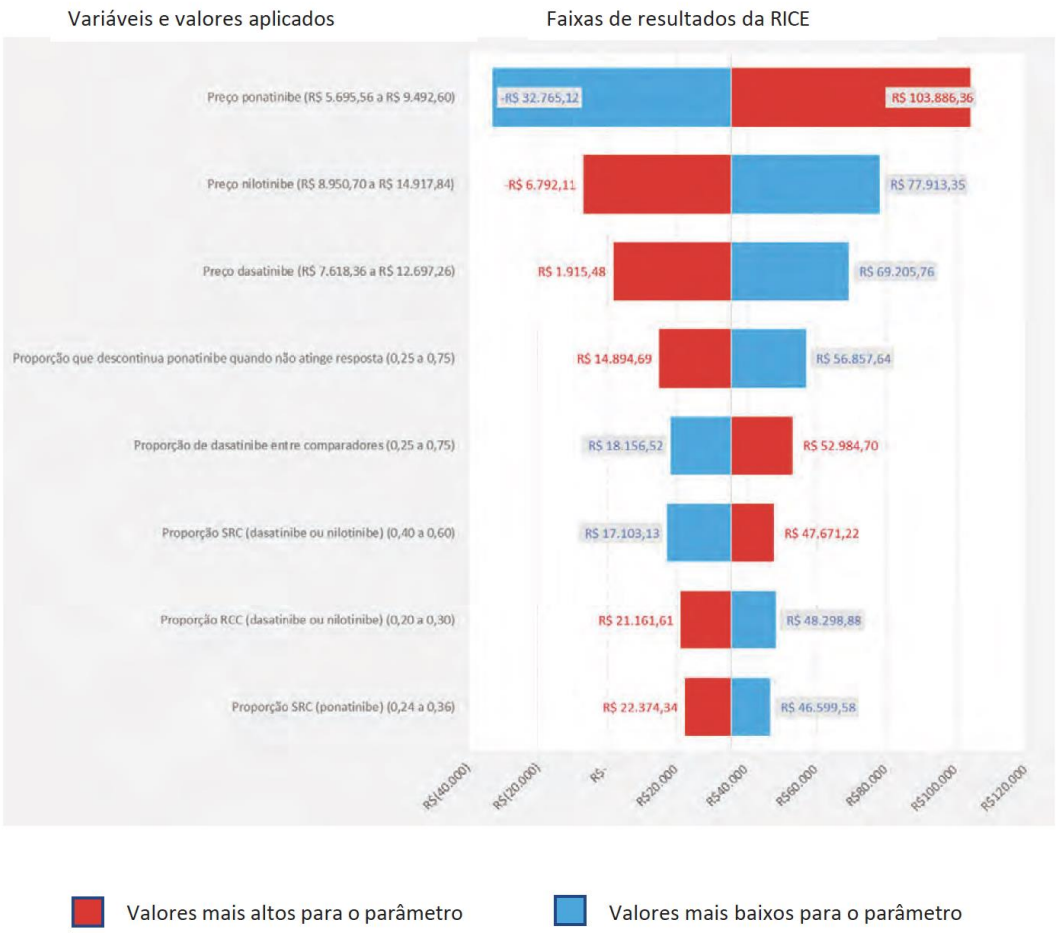
Indicador	Ponatinibe	Dasatinibe ou Nilotinibe	Valores incrementais
Custos com os ITQs	R$ 592.813,02	R$ 504.112,11	R$ 88.700,91
Custos totais	R$ 624.143,19	R$ 550.216,37	R$ 73.926,82
		Custo / ano de vida ganho	R$ 54.622,12
		Custo / QALY ganho	R$ 44.579,62

Fonte: Material do demandante (dossiê, página 118).

Figura 10. Análise de custo-efetividade complementar considerando-se PMVG 18% para ponatinibe.

Na análise de sensibilidade determinística, em que foram utilizados os custos de ponatinibe do caso base (PMVG sem impostos), os parâmetros que mais tiveram influência sobre os resultados foram o custo dos medicamentos (em ordem decrescente, ponatinibe, nilotinibe e dasatinibe), a proporção de descontinuação de ponatinibe na ausência de resposta e a proporção de utilização do dasatinibe entre comparadores (**Fonte:** Material do demandante (dossiê, página 119).

Figura *11*). Cabe ressaltar que as variações utilizadas pelo demandante foram selecionadas arbitrariamente, considerando uma variação de 25% para mais ou para menos dos valores utilizados no caso base.



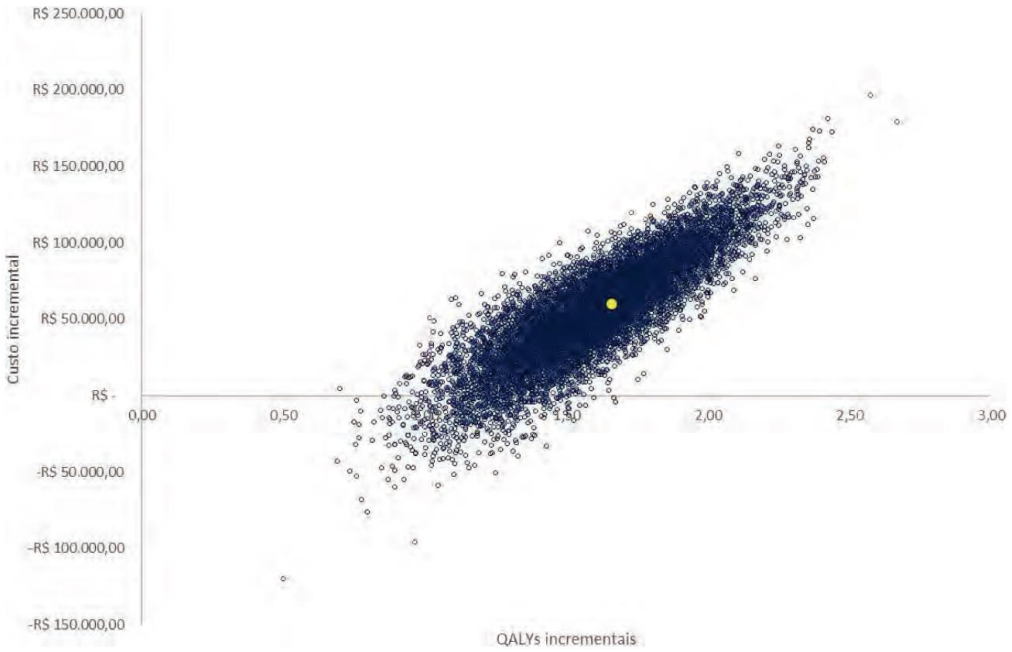
Obs.: CB = Crise Blástica; EA = Evento Adverso; FA = Fase Acelerada; RCC = Resposta Citogenética Completa; RCP = Resposta Citogenética Parcial; SRC = Sem Resposta Citogenética; TMO = Transplante de Medula Óssea

Fonte: Material do demandante (dossiê, página 119).

Figura 11. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística evidenciaram que em cerca de 95,9% das simulações os valores de ICER estavam situados entre R$ 0,00 e R$ 41.915,81. Em apenas 0,6% das simulações o ICER foi negativo; e em 3,5% os valores de ICER foram superiores ao valor de 1 PIB per capita no Brasil em 2021 (**Fonte:** Material do demandante (dossiê, página 120).

Figura *12*).



Fonte: Material do demandante (dossiê, página 120).

Figura 12. *Scatterplot* resultante da análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante.

7.1.4. Resultados da avaliação econômica – parecerista

Considerando-se que o demandante apresentou os resultados da análise de custo-efetividade com base no PMVG sem impostos e PMVG 18%, a parecerista conduziu busca no Banco de Preços em Saúde (BPS) e atualizou as análises com base no menor preço identificado nesta base para os três medicamentos, nas mesmas apresentações consideradas pelo demandante. Foram considerados os menores preços de compras públicas federais, sendo priorizadas aquelas realizadas na modalidade pregão. Os preços considerados na nova análise podem ser vistos no **Quadro 12**.

Quadro 12. Preço dos medicamentos pagos em compras públicas federais nos últimos 12 meses (Busca de 17/02/2022 a 17/02/2023).

Medicamento	Dose	Custo unitário BPS	Custo mensal BPS	Custo anual BPS
Dasatinibe	100 mg 1x/dia	R$ 72,89	R$ 2.186,70	R$ 26.240,40
Nilotinibe 200 mg	400 mg 2x/dia	R$ 22,70	R$ 2.724,00	R$ 32.688,00
Ponatinibe	45 mg 1x/dia	R$ 515,11	R$ 15.453,30	R$ 185.439,60
Ponatinibe	15 mg 1x/dia	R$ 303,09	R$ 9.092,70	R$ 109.112,40

Para os demais parâmetros foram mantidos os valores considerados pelo demandante. Assim, apenas com a atualização dos custos, o novo ICER foi de R$ 304.246,05/QALY ganho (**Quadro 13**).

Quadro 13. Resultados atualizados de análise de custo-efetividade considerando preço de compras públicas no BPS.

Alternativa	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	Custo (R$)	Custo incremental (R$)	ICER (R$/QALY ganho)
Ponatinibe	4,876	1,658	658.531,07	504.534,27	304.246,05
Dasatinibe ou nilotinibe	3,218		153.996,80		

O custo mais elevado do ponatinibe bem como o custo mais baixo do dasatinibe e do nilotinibe resultaram nas diferenças de ICER observadas.

7.2. Impacto orçamentário

7.2.1. Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) para estimar o impacto orçamentário em cinco anos da incorporação do ponatinibe para o tratamento de pacientes nos quais o tratamento de segunda linha com ITQs de segunda geração falhou, sendo elegíveis para tratamento com o ponatinibe (ITQ de terceira geração). As principais características resumidas e comentadas são apresentadas no **Quadro 14**.

Quadro 14. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da parecerista.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Ponatinibe	Adequado.
Comparador	Dasatinibe ou nilotinibe	Adequado com ressalvas, uma vez que uma parcela da população poderia ser elegível a TMO. Alternativamente, o demandante considerou que TMO seria elegível para parte da população que não responde ao tratamento com ITQ.
População	Adultos com LMC, em Fase Crônica, nos quais o tratamento em 2ª linha com ITQs de 2ª geração (dasatinibe ou nilotinibe) falhou. Para estimativa da população elegível, foram utilizados dados de demanda aferida apresentados no PCDT da Leucemia Mieloide Crônica no Adulto, sendo aplicados valores de incidência para cálculo do quantitativo de pacientes nos anos subsequentes. À esta estimativa, foram aplicados dados da literatura referentes à proporção de pacientes em terceira linha de tratamento.	Adequado.
Cenários	Foram apresentados três cenários: no base, a taxa de difusão variou de 15% a 75%, com incrementos anuais de 15%; cenário alternativo 1, com taxa de difusão de 20% a 80%, com incrementos anuais de 20%; e cenário alternativo 2, com taxa de difusão variando de 10% a 50%, com incrementos anuais de 10%. No cenário de referência, considerou-se que proporções iguais utilizariam dasatinibe ou nilotinibe.	Parcialmente adequado. Não foram apresentadas informações sobre o racional que embasou a escolha desses cenários.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Custos e recursos	Foram considerados custos de tratamento da LMC, custos de tratamento de eventos adversos e custos de acordo com a resposta aos tratamentos. Não há descrição por parte do proponente quanto aos custos utilizados e as fontes.	Embora os custos e as fontes não tenham sido apresentados pelo demandante, pressupõe-se que tenham sido utilizados os mesmos valores considerados na análise de custo-efetividade. Assim como feito para a avaliação econômica, inclui-se a ressalva de que o demandante deveria ter apresentado análises considerando os preços praticados em compras públicas.
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.
Resultados	Os resultados foram apresentados por grupo (comparador e ponatinibe) para cada cenário considerado.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Foi realizada análise de sensibilidade considerando-se cada conjunto de fatores que geram os custos de tratamento nas populações tratadas com ponatinibe.	Parcialmente adequado. Embora essas análises adicionais tenham sido apresentadas, o demandante não definiu os fatores, de modo que só fica claro quais foram quando os resultados são apresentados. Adicionalmente, não é possível identificar quais foram as variações consideradas nestas análises.

Legenda: ITQ, inibidor de tirosinoquinase; LMC, leucemia mieloide crônica; PCDT, Protocolos Clínico e Diretrizes Terapêuticas; SUS, Sistema Único de Saúde; TMO, transplante de medula óssea.

O modelo apresentado pelo demandante estimou a população elegível por meio de demanda mista, isto é, considerou dados de demanda aferida, dados epidemiológicos e dados da literatura, o que por si só pode gerar estimativas imprecisas, tendendo à superestimação. Entretanto, observou-se pelo modelo enviado pelo demandante que o quantitativo de pacientes elegíveis ao tratamento de terceira linha não totalizou a quantidade de pacientes novos por ano inicialmente calculada (1589 indivíduos), tendo sido aplicadas para o comparador as mesmas taxas de difusão adotadas para o ponatinibe e, consequentemente, menos pacientes estariam em tratamento do que seria esperado. Não fica claro se a intenção do demandante é considerar que somente parte da população inicialmente elegível para terceira linha de fato receberia o tratamento. Ainda sobre a população elegível, a base do cálculo foi feita considerando-se a prevalência apresentada no PCDT da LMC no adulto, que considerou dados de pacientes em tratamento ambulatorial pelo SUS. Assim, aplicar a proporção de pacientes que estariam em tratamento pelo SUS (75%) reduziu a população elegível de modo inadequado. No que diz respeito ao racional do impacto orçamentário, ele foi considerado parcialmente adequado, uma vez que uma parcela da população poderia ser elegível a TMO. Alternativamente, o demandante considerou que TMO seria elegível para parte da população que não responde ao tratamento com ITQ.

7.2.2. Apresentação dos resultados e análise de sensibilidade – demandante

Considerando o cenário base, com taxa de difusão de 15% a 75%, haveria uma economia de R$ 112.568 no primeiro ano e de cerca de 23,1 milhões em cinco anos (**Fonte:** Material do demandante (dossiê, pág. 124).

Figura *13*). Já nos cenários alternativos 1 e 2, com taxas de difusão variando de 20% a 80% e 10% a 50%, respectivamente, também haveria economia de recursos. Em cinco anos, a economia seria de cerca de R$ 29,5 milhões e R$ 15,3 milhões para os cenários alternativos 1 e 2 (**Fonte:** Material do demandante (dossiê, pág. 125).

Figura *14*).

Ano	Novos pacientes	Pacientes em tratamento*	Ponatinibe (R$)	Dasatinibe ou nilotinibe (R$)	Custo incremental (R$)
1	179	148	9.126.291,36	9.238.859,83	- 112.568,47
2	358	414	23.794.329,52	25.558.422,24	- 1.764.092,72
3	536	787	42.616.404,63	46.791.130,90	- 4.174.726,27
4	715	1.254	64.713.306,76	71.708.365,86	- 6.995.059,10
5	894	1.810	89.538.367,54	99.579.910,93	- 10.041.543,39
		Total em 5 anos	229.788.699,81	252.876.689,76	- 23.087.989,95

Obs.: AIO = Análise de Impacto Orçamentário; * nesta coluna, são representados os pacientes que transitam do ano anterior para o ano corrente, considerando a exclusão dos pacientes que interrompem o tratamento (por falta de resposta, intolerância ou óbito), a adição do número incidente a cada ano e, ainda, a variação das taxas de incorporação (Tabela 55).

Fonte: Material do demandante (dossiê, pág. 124).

Figura 13. Impacto orçamentário da adoção de ponatinibe no cenário base.

Ano	Cenário Base		Cenário Alternativo 1		Cenário Alternativo 2	
	Nt	Impacto orçamentário (R$)	Nt	Impacto orçamentário (R$)	Nt	Impacto orçamentário (R$)
1	148	- 112.568,47	197	- 150.091,29	98	- 75.045,64
2	414	- 1.764.092,72	553	- 2.352.123,63	276	- 1.176.061,81
3	787	- 4.174.726,27	1.049	- 5.566.301,69	524	- 2.783.150,85
4	1.254	- 6.995.059,10	1.574	- 9.251.699,82	836	- 4.663.372,73
5	1.810	- 10.041.543,39	2.137	- 12.212.662,71	1.207	- 6.694.362,26
Total 5 anos		- 23.087.989,95		- 29.532.879,14		- 15.391.993,30

Obs.: AIO = Análise de Impacto Orçamentário; Nt = número de pacientes sob tratamento com ponatinibe

Fonte: Material do demandante (dossiê, pág. 125).

Figura 14. Impacto orçamentário nos diferentes cenários.

O demandante apresentou uma análise de cada conjunto de fatores que geram os custos de tratamento nas populações tratadas com ponatinibe, sendo considerados ITQs, TMO, acompanhamento e eventos adversos, sem ficar claro quais foram as variações feitas. Outra análise adicional considerou variações nos custos de TMO, com 50% de redução ou acréscimo do valor utilizado no caso base ou desconsiderando-se o TMO. Os resultados desta última análise podem ser vistos na (**Fonte:** material do demandante (dossiê, página 126).

Figura *15*).

	Impacto Orçamentário com variações do valor unitário de cada procedimento de TMO em relação ao caso-base			
	Sem TMO	50% de redução	Caso-base	50% de acréscimo
Custo da TMO	*R$ 0,00*	*R$ 49.646,79*	*R$ 99.293,59*	*R$ 148.940,38*
Ano 1	+1.328.492,92	+607.962,23	-112.568,47	-833.099,16
Ano 2	+2.090.168,23	+163.037,76	-1.764.092,72	-3.691.223,19
Ano 3	+2.599.439,88	-787.643,19	-4.174.726,27	-7.561.809,34
Ano 4	+3.045.217,60	-1.974.920,75	-6.995.059,10	-12.015.197,45
Ano 5	+3.571.895,47	-3.234.823,96	-10.041.543,39	-16.848.262,83
Total em 5 anos	+12.635.214,11	-5.226.387,92	-23.087.989,95	-40.949.591,98

Obs.: Valores em R$; AIO = Análise de Impacto Orçamentário; TMO = transplante de medula óssea; AIO total em 5 anos = resultado do modelo como se fosse uma análise univariada

Fonte: material do demandante (dossiê, página 126).

Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade determinística.

7.2.3. Análise de impacto orçamentário adicional conduzida pela parecerista

A análise apresentada pelo demandante foi atualizada considerando-se os preços de compras públicas apresentados no **Quadro 12**. Também foram atualizadas as estimativas de população elegível de acordo com os apontamentos feitos anteriormente (sem redução de pacientes atendidos exclusivamente pelo SUS, uma vez que a base estimada já contemplava comente esses pacientes; e aplicando as taxas de difusão complementares às de introdução do ponatinibe para dasatinibe/nilotinibe) Para os demais parâmetros, foram mantidos os valores considerados pelo demandante.

Em contraste com o que foi verificado pelo demandante, a adoção de ponatinibe resultaria em economia de recursos quando se considerou taxas de difusão mais baixas (**Quadro 15**). Apesar dos custos mais elevados com TMO e acompanhamento, os custos do ponatinibe (considerando preços de compras públicas) são superiores ao de seus comparadores e a frequência de eventos adversos também é superior, o que resulta em maiores custos nestas categorias, sobretudo quando maior número de pacientes passa a utilizar a nova tecnologia.

Quadro 15. Análise complementar de impacto orçamentário.

Ano	Market share 15%-75%	Market share 20%-80%	Market share 10%-50%
Ano 1	-R$ 27.308.583,83	-R$ 21.605.950,71	-R$ 33.011.216,95
Ano 2	-R$ 32.927.165,02	-R$ 17.199.620,86	-R$ 48.654.709,19
Ano 3	-R$ 16.231.608,62	R$ 12.614.202,02	-R$ 45.077.419,26
Ano 4	R$ 14.530.836,89	R$ 47.467.851,18	-R$ 29.811.443,63
Ano 5	R$ 54.824.716,86	R$ 85.170.942,49	-R$ 6.976.597,09

Totais	**-R$ 7.111.803,71**	**R$ 106.447.424,13**	**-R$ 163.531.386,11**

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Realizou-se uma busca das recomendações de outras agências internacionais de ATS para ponatinibe em 20 de dezembro de 2022 para conferência e complementação das informações apresentadas pelo demandante. Neste relatório foram consideradas somente as recomendações para a população de pacientes com LMC, de acordo com a solicitação de incorporação. As recomendações emitidas pelas agências de avaliação de ATS podem ser vistas a seguir:

CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) – Recomendou o financiamento de ponatinibe condicionalmente à melhora da custo-efetividade para valores aceitáveis. São elegíveis pacientes com LMC em fase crônica, acelerada ou crise blástica ou para os quais terapia com outros inibidores de tirosina-quinase não são adequados, incluindo pacientes com LMC portadores da mutação T315I ou quando há intolerância ou resistência à terapia prévia com inibidores de tirosina-quinase. O financiamento deve ser para pacientes com *performance status* (ECOG) entre 0 e 2 e o tratamento deve ser mantido até toxicidade inaceitável ou progressão de doença (44).

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portugal); SMC – *Scottish Medicines Consortium* (Escócia); HAS – *Hauté Authorité de Santé* (França) – Recomendaram ponatinibe para o tratamento de pacientes com LMC em fase crônica, acelerada ou blástica que apresentem resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente adequado; ou que têm a mutação T315I (45–47).

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra e País de Gales) – Recomendou a utilização de ponatinibe como uma opção para tratamento de adultos com LMC em fase crônica, acelerada ou blástica quando: (i) a doença é resistente a dasatinibe ou nilotinibe; (ii): pacientes não podem tolerar dasatinibe ou nilotinibe e para os quais tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente adequado; ou (iii) a mutação T315I está presente. Ademais, ponatinibe só está recomendado se a empresa fornecer o medicamento conforme desconto acordado (48).

PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Austrália) – Recomendou o uso de ponatinibe (i) para pacientes em que o tratamento de primeira linha com imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe falhou e para portadores da mutação T315I; (ii) Para pacientes em que tratamento com dasatinibe e nilotinibe falhou ou quando o tratamento com um dos medicamentos falhou e o paciente é intolerante ao outro (49,50).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com

leucemia mieloide crônica (LMC) apresentando progressão ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase (ITQs) de 2ª geração. As buscas foram realizadas em 16/01/2022 e atualizadas em 05/04/2023, utilizando-se as seguintes estratégias:

- ClinicalTrials.gov: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Chronic Myelocytic Leukemia | Phase 2, 3, 4.

- Cortellis™: (Current Development Status (Indication (Chronic myelocytic leukemia) Status (Launched; Phase 2 Clinical; Phase 3 Clinical; Pre-registration; Registered).

Foram consideradas tecnologias em desenvolvimento em fases 2, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, com indicações específicas de LMC com falha aos ITQs de 2ª geração. Seguindo o mesmo critério de inclusão de pacientes do estudo PACE (com o medicamento solicitado neste relatório de incorporação – ponatinibe), selecionou-se estudos em que houve resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe; ou após qualquer terapia com inibidores de tirosina quinase nos pacientes com mutação T3151. No caso das tecnologias novas foram consideradas aquelas registradas em até 2 anos na Anvisa, ou seja, a partir de 2021, ou registro até 5 anos no FDA ou EMA, ou seja, a partir de 2018.

A busca foi complementada pela verificação de autorização para comercialização dos medicamentos selecionados nas agências: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e U.S. *Food and Drug Administration* (FDA). Sobre a possível avaliação pelas agências de ATS foram consultados os sítios eletrônicos do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e do CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency*).

No **Quadro 16** são apresentadas as tecnologias identificadas, com seus mecanismos de ação, situação regulatória e de avaliação pelas agências de ATS. Foram identificados quatro medicamentos potenciais, na forma farmacêutica oral. O único registrado para LMC nas agências sanitárias pesquisadas é o asciminib (Scemblix®), esse medicamento possui estudos em andamento ainda, com previsão de finalização até 2026. Os demais não possuem registro sanitário nem recomendação por agências de ATS. O venetoclax tem o ensaio clínico recentemente iniciado em março de 2023 com poucos pacientes (n=10).

Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica com falha aos ITQs de 2ª geração.

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
Asciminibe ou ABL001 (Scemblix®)	Inibidor da proteína BCR; Inibidor de tirosina quinase ABL	oral	- Fase 3, ativo, sem recrutamento, com finalização prevista para 07/2024 (51) - Fase 3, ativo sem recrutamento, com finalização prevista para 12/2024 (52) - Fase 2, recrutando, com finalização prevista para 12/2025 (53) - Fase 3 recrutando, com finalização prevista para 07/2026 (54)	Anvisa: sem registro[a] EMA: registro em 25/08/2022 FDA: registro em 29/10/2021	NICE: recomendado em 03/08/2022[b,c] CADTH: recomendado em 05/08/2022
Olverembatinib (HQP1351)	Inibidor da proteína BCR; Inibidor de tirosina quinase ABL; Inibidor de tirosina quinase Kit	oral	- Fase 2, ativo, sem recrutamento, com finalização prevista para 02/2025[d,e] (55) - Fase 2, ativo, sem recrutamento, com finalização prevista para 03/2025[d,e] (56) - Fase 3, recrutando, com finalização prevista para 06/2025 [d] (57)	Anvisa: sem registro EMA: sem registro, designação de medicamento órfão para essa indicação em 11/2021 FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado
Radotinib	Inibidor da proteína BCR; Inibidor de tirosina quinase ABL	oral	- Fase 2 completo em 07/2018 (58)	Anvisa: sem registro EMA: sem registro FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado
Venetoclax (Venclexta®)	Inibidor de proteína BCL-2	oral	- Fase 2 ativo, sem recrutamento, com finalização prevista para 07/2025 (59)	Anvisa: sem registro EMA: sem registro FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; https://www.nice.org.uk e https://www.cadth.ca. Atualizado em abril de 2023.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

a- Uso compassivo autorizado pela Anvisa (60).
b- É recomendado somente se a empresa fornecer acordo comercial.
c- Em pacientes sem a mutação T315I.
d- População chinesa
e- Com mutação T315I.

A eficácia do asciminib no tratamento de pacientes com LMC em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores de tirosina quinase, foi avaliada no estudo multicêntrico, de fase 3, randomizado e aberto ASCEMBL (NCT03106779) (52). O estudo iniciou em outubro de 2017 com dois braços: asciminib *versus* bosutinibe. Foram selecionados pacientes dos EUA, Canadá, Europa, Austrália, Coreia do Sul e Israel, que haviam utilizado previamente dois ou mais inibidores de tirosina quinase. Um total de 233 pacientes foram randomizados 2:1 para receber asciminib 400 mg duas vezes ao dia (n=157) e bosutinibe 500 mg uma vez ao dia (n=76) (61,62).

O desfecho primário foi a taxa de resposta molecular principal (*MMR – major molecular response*), que corresponde a uma relação de mutação BCR-ABL1 ≤ 0,1%. Em 48 semanas de uso a taxa de resposta molecular principal foi alcançada para 29% (IC 95%: 22 a 37) dos pacientes no grupo com asciminib e 13% (IC 95%: 6,5 a 23) dos pacientes no grupo com bosutinib. Em 96 semanas a MMR foi de 37,6 % para asciminib *versus* 15,8% para bosutinib (p = 0,001). Com mediana de seguimento de 20 meses (1 a 36 meses) a duração mediana da resposta ainda não havia sido alcançada para pacientes com taxa de resposta molecular em nenhum momento (61,62). Outro desfecho analisado foi a resposta citogenética completa (*CCyR – complete cytogenetic response*) que corresponde a 0% de metáfases positivas de Philadelfia em aspirado de medula óssea em pelo menos 20 exames. Mais pacientes no grupo com asciminib atingiram a resposta citogenética completa (40,8%) do que no grupo com bosutinibe (24,2%) (61).

Os eventos adversos de todos os graus relatados com mais frequência de ocorrência (> 20% dos pacientes) foram trombocitopenia, neutropenia, diarreia, náuseas, erupção cutânea, vómitos, aumento de ALT e aumento de AST. Para os eventos adversos com grau ≥ 3 as frequências foram de 6,4% para o grupo com asciminibe e 18,4% para o grupo com bosutinibe. A descontinuação do tratamento ocorreu em 7% dos pacientes no braço com asciminibe *versus* 25% dos pacientes no braço com bosutinibe (62).

Para o olverembatinib no tratamento de pacientes com LMC em fase acelerada e crônica previamente tratados com inibidores de tirosina quinase, os resultados preliminares publicados são referentes a estudos de fase 1 (um estudo para determinação da dose recomendada) e fase 2 (dois estudos para determinar eficácia e segurança) na população chinesa. Os dois estudos de fase 2 (NCT03883087 - pacientes na fase crônica e NCT03883100 – pacientes na fase acelerada) incluíram pacientes com resistência a um inibidor de tirosina quinase e com mutação a T315I, por considerar que a mutação T315I confere resistência a todos os ITQs de primeira e segunda geração. No total dos três estudos foram inscritos 165 pacientes, sendo 127 pacientes na fase crônica e 38 na fase acelerada. Após o término da fase 1 foi recomendada a dose de 40 mg de olverembatinib oral uma vez ao dia em dias alternados por um ciclo de 28 dias. Os resultados estão apresentados em conjunto entre os três estudos. Foram avaliados os desfechos de resposta hematológica completa (*CHR – complete hematologic response*), resposta citogenética principal (*MCyR – major cytogenetic response*) ou resposta citogenética completa (*CCyR – complete cytogenetic response*), a resposta molecular principal (*MMR – major molecular response*) do tipo MR 4.0 (redução de 4 Log nos transcritos de BCR-ABL1: ≤ 0,01%) e do tipo MR 4.5 (1/10.000 das células têm o gene BCR-ABL1) e segurança (63).

Após um seguimento mediano de 34,3 meses (intervalo: 4,8 a 58,6), um total de 114 (69,0%) pacientes permaneceram em tratamento. Todos os pacientes tiveram pelo menos 1 evento adverso (EA) relacionados ao tratamento, dos quais 131 (79,4%) eram grau 3 ou 4. Os EA relacionados ao tratamento não hematológicas mais frequentes foi hiperpigmentação da pele em 139 (84,2%) pacientes com nevo lentiginoso patologicamente confirmado em 2 pacientes, seguido de hipertrigliceridemia (57,6%), proteinúria (50,9%), hiperbilirrubinemia (41,8%), hipocalcemia

(38,8%) e elevação das transaminases hepáticas (35,8%). Interrupções de tratamento devido a eventos adversos (EA) ocorreram em 86 (52,1%) pacientes, incluindo 58 (45,7%) com LMC na fase crônica e 28 (73,7%) com LMC na fase acelerada (63).

Eventos cardiovasculares possivelmente relacionados a olverembatinib foram observados em 53 (32,1%) pacientes em uma mediana de 11 (intervalo: 0,03–53) meses de tratamento, incluindo hipertensão (13,3%), derrame pericárdico (8,5%), extrassístoles ventriculares (4,2%), supraventriculares extra-sístoles ou fibrilação atrial (3,0% cada), oclusão da veia retinal (1,8%) ou palpitações (1,2%); assim como angina pectoris, arritmia, taquicardia atrial, cardiomegalia, isquemia cerebral e/ou infarto cerebral em < 1%; dos quais 11,5% eram grau 3 ou 4 (63).

Os resultados dos desfechos avaliados são apresentados no **Quadro 17**, **Quadro 18**, **Quadro 19**. Observou-se que em 3 anos de seguimento as taxas de respostas genéticas e moleculares aumentaram para todos os grupos (fase crônica e acelerada). Em 3 anos a probabilidade de sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 92,0% (IC 95%: 86,0% a 96,0%) e de sobrevida global (SG) foi de 94,0% (IC 95%: 89,0% a 97,0%), para o grupo com LMC em fase crônica. Neste grupo um total de cinco pacientes progrediram para a fase acelerada (n=4) ou blástica (n=1), sete morreram por progressão da doença (n=3), efusão pericardial (n=1), câncer gástrico (n=1), infecção por vírus da hepatite E (n=1) ou causa desconhecida (n=1) (63).

Para o grupo com LMC em fase acelerada a probabilidade de SLP em três anos foi de 60,0% (IC 95%: 41,0% a 74,0%) e SG foi de 71% (IC 95%: 54,0% a 83,0%). Um total de onze pacientes com LMC progrediram para a fase blástica e quatro morreram (63).

Os autores concluem que o estudo de fase 1/2 mostrou que o olverembatinib foi bem tolerado e exibiu atividade robusta e durável em pacientes com CML em fase crônica e acelerada, resistentes a inibidores de tirosina quinase (63).

Quadro 17. Desfechos avaliados para o tratamento com olverembatinib em pacientes LMC em fase crônica e acelerada.

Desfechos	**Pacientes com LMC em fase crônica (n=121)**	**Pacientes com LMC em fase acelerada (n=38)**
MCyR (Tempo médio)	96 (79,3%) 3 (intervalo: 3–36)	18 (47,4%) 3 (intervalo: 1–9)
CCyR (Tempo médio)	84 (69,4%) 3 (intervalo: 3–37)	18 (47,4%) 4 (intervalo: 1–15)
Desfechos	**Pacientes com LMC em fase crônica (n=126)**	
MMR	70 (55,6%)	17 (44,7%)
MMR (MR4.0)	56 (44,4%)	14 (36,8%)
MMR (MR4.5)	49 (38,9%)	13 (34,2%)

Legenda: MCyR – *major cytogenetic respons*e; CCyR – *complete cytogenetic response*; MMR – *major molecular response*); MMR MR 4.0 – redução de 4 Log nos transcritos de BCR-ABL1: ≤ 0,01%; MMR MR 4.5 (1/10.000 das células têm o gene BCR-ABL1.

Quadro 18. Desfechos avaliados para o tratamento com olverembatinib no seguimento de três anos em pacientes com LMC em fase crônica.

Desfechos	Incidência acumulada em três anos (IC 95%)	Probabilidades de sustentação do resultado em três anos
MCyR	78,6% (70,0% a 85,0%)	77,3% (66,8%, 84,8%)
CCyR	69,0% (59,7% a 76,5%)	72,2% (60,4%, 81,1%)
MMR	55,9% (46,5% a 64,4%)	76,0% (62,1%, 85,3%)
MMR (MR4.0)	43,5% (34,6% a 52,1 %)	NI
MMR (MR4.5)	38,6% (30,0% a 47,1%)	NI

Legenda: MCyR – *major cytogenetic respons*e; CCyR – *complete cytogenetic response*; MMR – *major molecular response*); MR 4.0 – resposta molecular (redução de 4 Log nos transcritos de BCR-ABL1: ≤ 0,01%); MR 4.5 – resposta molecular (1/10.000 das células têm o gene BCR-ABL1).

Quadro 19. Desfechos avaliados para o tratamento com olverembatinib no seguimento de três anos em pacientes com LMC em fase acelerada.

Desfechos	Incidência acumulada em três anos (IC 95%)	Probabilidades de sustentação do resultado em três anos (IC 95%)
MCyR	47,4% (30,7% a 62,4%)	86% (55,0% a 97,0%)
CCyR	47,4% (30,6% a 62,4%)	71% (44,0% a 87,0%)
MMR	44,7% (28,2% a 60,0%)	NI
MMR (MR4.0)	39,3% (22,3% a 56,0%)	NI
MMR (MR4.5)	32,1% (17,6% a 47,6%)	NI

Legenda: MCyR – *major cytogenetic respons*e; CCyR – *complete cytogenetic response*; MMR – *major molecular response*); MR 4.0 – resposta molecular (redução de 4 Log nos transcritos de BCR-ABL1: ≤ 0,01%); MR 4.5 – resposta molecular (1/10.000 das células têm o gene BCR-ABL1).

Para o radotinib, sua eficácia no tratamento de pacientes com LMC resistentes a inibidores de tirosina quinase foi avaliado no estudo multicêntrico (NCT01602952) com 77 pacientes nos países Coreia do Sul, Índia e Tailândia. O estudo iniciou em julho de 2018 apenas com braço único de radotinib 400 mg duas vezes ao dia. Os desfechos avaliados foram: taxa de resposta citogenética principal (*MCyR – Major cytogenetic response*), taxa de resposta molecular principal (*MMR – major molecular response*), SLP, SG e segurança (64).

Em 12 meses a MCyR foi alcançada em 50 (65%) dos pacientes e a CCyR em 36 (47%) dos pacientes. O tempo médio de resposta foi de 85 dias para MCyR e de 256 dias para CCyR. As taxas de SG e SLP em 12 meses foram de 96,1% e 86,3%, respectivamente (64).

Todos os eventos adversos (EA) graus 3 ou 4 hematológicos incluíram trombocitopenia (24,7%) e anemia (5,2%). Os EA grau 3 ou 4 não hematológico relacionado ao tratamento incluíram fadiga (3,9%), astenia (3,9%) e náusea (2,6%). A anormalidade bioquímica mais comum foi hiperbilirrubinemia (grau 3 ou 4 - 23,4%) e 12 de 18 casos foram controlados com modificação de dose. Os autores concluem que achados do estudo sugerem que o radotinibe se mostra eficaz e bem tolerado na fase crônica da LMC em pacientes com resistência e/ou intolerância aos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL1 (64).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A solicitação feita pelo demandante corresponde à incorporação do ponatinibe para o tratamento de pacientes com LMC em que houve falha do ITQ de segunda geração e em que há contraindicação do mesilato de imatinibe, independentemente do *status* mutacional para uso no SUS.

Atualmente, a evidência disponível sugere que o ponatinibe tem o potencial de promover resposta ao tratamento (molecular, citogenética ou hematológica). Pacientes que utilizaram ponatinibe em FC apresentaram SLP de 80% em 12 meses e de 53% em 60 meses. Pacientes em FA apresentam SLP de 55% e 22% em 12 e 36 meses, respectivamente. Para pacientes em CB, a mediana de SLP foi de 3,7 meses. No que diz respeito à SG, a estimativa em 60 meses foi de 73% em pacientes com LMC-FC, de 49% em pacientes com LMC-FA e de 9% em três anos para pacientes com LMC-CB. Presença se 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. Para todos os desfechos, a qualidade da evidência foi muito baixa quando considerados os estudos de braço único, baixa para o estudo que comparou diferentes doses iniciais de ponatinibe e para a comparação entre ponatinibe e transplante de células tronco. Posteriormente à busca nas bases de dados, identificou-se uma coorte retrospectiva que comparou ponatinibe a ITQs de 2ª geração em pacientes em terceira linha de tratamento. Neste estudo, maior proporção de pacientes apresentou resposta ao tratamento superior a 2 logs, com maior SLP e SG.

Uma revisão sistemática (65) apresentou resultados de comparação indireta entre ponatinibe e outros ITQs de segunda geração (bosutinibe, dasatinibe e nilotinibe) em pacientes com LMC-FC resistentes ou intolerantes a pelo menos um dos medicamentos desta classe. Esta revisão incluiu somente estudos de braço único e, de acordo com os autores, a alta heterogeneidade entre os desenhos de estudo não permitiram fazer análise indireta pareada. Assim, foram apresentados gráficos de floresta dos estudos individuais quanto à resposta citogenética (maior e completa). Observou-se que a probabilidade estimada de ponatinibe fornecer uma taxa de resposta mais elevada do que todos os outros tratamentos incluídos foi de 99% (resposta citogenética completa) e 97% (resposta citogenética maior). Os autores do estudo concluíram que o outro ITQ de segunda geração pode fornecer benefício limitado no grupo de pacientes investigados. Dentre as limitações deste estudo, além da comparação indireta não pareada, cita-se a utilização de um desfecho substituto como preditor de sobrevida, a alta heterogeneidade entre os estudos quanto à sua metodologia e às definições adotadas e a heterogeneidade entre os participantes de cada estudo. Cabe ressaltar que este estudo não atendeu aos critérios de seleção do presente PTC uma vez que incluiu resumos de congresso e estudos clínicos de fase 1, entretanto, a apresentação destes resultados pode fornecer subsídios adicionais para a tomada de decisão, apesar das limitações.

No que diz respeito à segurança, os estudos reportaram a ocorrência de eventos não hematológicos, sendo os mais frequentes pele seca, *rash*, constipação, dor abdominal, hipertensão; hematológicos, dentre os quais neutropenia, trombocitopenia e anemia foram os mais citados; e eventos arteriais oclusivos, cardíacos, cerebrais e vasculares periféricos. A qualidade de evidência variou de muito baixa a moderada.

Deve-se ressaltar que os estudos incluídos foram altamente heterogêneos no que diz respeito às características clínicas da população e à metodologia empregada nos estudos. A maioria dos estudos foi de braço único, o que não permitiu comparação indireta entre os diferentes ITQ. Dois estudos apresentaram resultados comparando o ponatinibe a outros tratamentos por meio de pareamento entre as coortes que participaram dos estudos clínicos e de pacientes submetidos à TMO ou ITQ de 2ª geração em terceira linha de tratamento. Destaca-se que o número de pacientes em ambos os estudos foi limitado e a inclusão de alguns pacientes potencialmente elegíveis não tenha sido possível pela indisponibilidade de dados.

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade utilizando um modelo de Markov com horizonte temporal de 30 anos comparando ponatinibe vs. dasatinibe/nilotinibe. No caso base e considerando PMVG sem impostos, o ponatinibe foi custo-efetivo para um limiar de disposição a pagar de um PIB *per capita*. Na análise que considerou PMVG 18% para ponatinibe, o medicamento deixa de ser custo efetivo, com R$ 44.579,62/ QALY ganho. Por fim, todos os cenários da análise de impacto orçamentário evidenciaram economia com a incorporação do ponatinibe em cinco anos. Há incerteza nos resultados, uma vez que foram utilizados os preços de PMVG sem impostos para os três medicamentos e na população elegível, uma vez que as mesmas taxas de difusão aparentemente foram aplicadas para os dois grupos.

Em análises econômicas complementares considerando os menores preços de compras públicas federais, o ponatinibe deixou de ser custo-efetivo; mas apresentou impacto orçamentário em cinco anos de -R$ 7.111.803,71 considerando uma taxa de difusão de 15% a 75%. Em análises de cenário, a economia se manteve apenas quando se considerou *market shares* mais baixos. Cabe ressaltar que ainda existem incertezas quanto às taxas de difusão, aos custos e ao quantitativo de indivíduos que, de fato, utilizariam o medicamento.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública n° 01/2023 para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/02/2023 a 26/02/2023 e seis pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita pelo próprio grupo de inscritos.

A participante relatou que foi diagnosticada com LMC há mais de seis anos, após fazer um tratamento com iodo-radioativo em decorrência de um câncer de tireoide. Indicou que já realizou muitos tratamentos para a LMC, inclusive

com o imatinibe e com o nilotinibe. Sobre esses medicamentos, relatou que a doença criou uma resistência a eles, que funcionaram por aproximadamente dois anos cada e depois foram necessárias substituições até chegar ao ponatinibe.

Quando iniciou o tratamento com o ponatinibe, a dosagem indicada foi a de 45 mg. Porém, a quantidade de glóbulos brancos em seu sangue começou a abaixar e a equipe médica decidiu alterar a dosagem para 30 mg. Após aproximadamente dois anos do uso do medicamento nessa dosagem, seus médicos experimentaram reduzir a dose para 15 mg, em uma tentativa de melhorar os eventos adversos decorrentes do tratamento, como o ressecamento de sua pele. Contudo, na dosagem de 15 mg, seu índice BCR/ALB começou a aumentar, o que não era percebido quando fazia uso da dose de 30 mg. Portanto, retornaram para a dosagem de 30 mg, havendo uma redução em seu índice BCR/ABL e é assim que permanece atualmente.

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

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

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros presentes do Comitê de Medicamentos na 118ª Reunião Ordinária da Conitec, em 03 de maio de 2023, recomendaram, por unanimidade, que a matéria fosse encaminhada à consulta pública com parecer preliminar desfavorável à incorporação do ponatinibe para pacientes com LMC 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. O Comitê considerou que existem incertezas quanto à eficácia/efetividade do ponatinibe em relação à história natural da doença e aos comparadores avaliados, sobretudo quando se considera o desenho dos estudos que compõem o corpo de evidências. Também foi discutido a respeito da segurança do medicamento e seu impacto na prática clínica, uma vez que parcela significativa dos pacientes apresentaram eventos adversos graves nos estudos. Por fim, também existem incertezas acerca dos custos do ponatinibe em relação a seus comparadores, sendo que nos diferentes cenários apresentados, O ICER e o impacto orçamentário em cinco anos tiveram resultados variando de favoráveis (custo-efetivo com economia de recursos em cinco anos) a desfavoráveis (não custo-efetivo e com economia de recursos em cinco anos em alguns cenários) na perspectiva do SUS.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) de nº 23 ficou disponível no período de 03/07/2023 a 24/07/2023. Foram recebidas 266 contribuições, sendo 100 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 166 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas).

13.1. Contribuições técnico-científicas

Dentre as 100 contribuições enviadas, 94 apresentaram comentários e puderam ser analisados. Considerando-se a totalidade das contribuições, 98% acham que o ponatinibe deve ser incorporado ao SUS, 1% não acha que o medicamento deve ser incorporado e 1% não tem opinião sobre o tema.

13.1.1. Perfil dos participantes

A maior parte das contribuições técnico-científicas foram realizadas por profissionais da saúde (67%). Os participantes foram em sua maioria mulheres cisgênero (56%), autodeclarados brancos (64%), com idade entre 25 e 39 anos (50%) e provenientes da Região Sul do País (42%). Maior detalhamento das características dos participantes pode ser visto no **Quadro 20**.

Quadro 20. Perfil dos participantes da CP nº 23/2023 em formulário técnico-científico.

Característica	N (%)
Sexo (n=100)	
Homem cisgênero	43 (43)
Homem transgênero	0 (0)
Mulher cisgênero	56 (56)
Mulher transgênero	0 (0)
Não-binária	0 (0)
Intersexo	0 (0)
Outros	1 (1)
Cor ou etnia (n=100)	
Amarelo	0 (0)
Branco	64 (64)
Indígena	0 (0)
Pardo	34 (34)
Preto	2 (2)
Faixa etária (n=96)	
Menor 18	1 (1)
18 a 24	0 (0)
25 a 39	48 (0)
40 a 59	40 (42)
60 ou mais	7 (7)
Regiões brasileiras/ país estrangeiro (n=98)	
Norte	38 (39)
Nordeste	11 (11)
Sul	41 (42)
Sudeste	8 (8)
Centro-Oeste	0 (0)
País estrangeiro	0 (0)
Tipo de contribuição (n=98)	
Paciente	5 (5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	11 (11)
Profissional da saúde	66 (67)
Interessado no tema	14 (14)

Característica	N (%)
Especialista no tema do protocolo	0 (0)
Empresa	2 (2)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0)
Secretaria Municipal de Saúde	0 (0)
Sociedade Médica	0 (0)
Outra	0 (0)

13.1.2. Síntese das contribuições técnico-científicas

Os comentários foram categorizados de acordo com seu teor. Embora somente alguns exemplos tenham sido apresentados para ilustrar cada categoria, ressalta-se que todos foram lidos em sua integralidade e considerados nesta análise. Os principais temas dentro de cada bloco (comentários gerais, evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário) são apresentados a seguir.

Comentários gerais acerca da recomendação preliminar da Conitec

Alguns comentários gerais versaram a respeito das necessidades médicas não atendidas de pacientes em que o tratamento de segunda linha falhou ou que apresentam a mutação T315I:

> *"Sou hematologista e vejo a dificuldade que os pacientes do sus enfrentem na falha terapeutica. Isso é particularmente importante para os pacientes com mutacoes de resistencia que necessitam do medicamento adequado para o tratamento da doenca de base."*
>
> *"Importante para pacientes com LMC refratários a ITK de segunda geração ou com mutação do T315I"*
>
> *"Não dispomos de recursos para tratamento de pacientes portadores de leucemia mieloide crônica com mutação T315I do domínio tirosina quinase da proteína de fusão BCR::ABL1. Dessa forma, a disponibilidade de Ponatinib no SUS permitiria o tratamento destes pacientes. Outrossim, não seria possível controlar a doença, o que levaria invariavelmente à morte. O não oferecimento desta tecnologia no SUS leva o médico assistente a requisitar este recurso frequentemente por via judicial."*
>
> *"Tenho familiar que ficou sem opção terapêutica e a única opção foi o Ponatinibe"*

"Em alguns cenários, principalmente onde o paciente não é elegível ao TCTH alogênico, não temos o que fazer pelo paciente. É insuportável ter opções terapêuticas e dizer pro paciente que ele vai falecer pela doença pela ineficiência do estado, que deveria zelar pela vida dele."

Outras contribuições trouxeram considerações acerca da efetividade do ponatinibe comparada aos atuais tratamentos disponíveis pelo SUS, bem como algumas limitações destes:

"Pacientes com LMC que tem mutação que não respondem aos outros inibidores de ITK já disponibiliza dos pelo SUS . O uso do ponatinibe até melhor que o TMO (...) "

"O sus fornece o tratamento de primeira linha com Imatinibe, em casa de resistência ao medicamento temos a opção de uma segunda linha de tratamento com Nilotinibe ou Dasatinibe, sem possibilidade de troca entre as duas últimas drogas citadas. Caso novamente não ocorra resposta ao tratamento novamente ele deve ser encaminhado ao transplante de medula ósseo alogênico. Porém esse procedimento é caro, agressivo e de alta mortalidade, o potanibe seria excelente opção terapêutica ao invés do transplant"

"A incorporação do Ponatinibe é essencial para o tratamento do pacientes com LMC que falharam aos ITKs já disponíveis na rede SUS. Não utilizar Ponatinibe nesses pacientes implica em progressão da doença para fase aguda, necessidade de exposição do paciente a internamento prolongado, quimioterapias e TMO, com altíssimos custos para o sistema público de saúde e baixas taxas de sucesso do tratamento, com óbito na maioria dos casos."

Alguns contribuintes apresentaram comentários acerca da efetividade do ponatinibe nas diferentes fases da doença:

"O Ponatinibe induz resposta rápida e profunda em pacientes que apresentam falha aos inibidores de segunda geração, sendo o único a obter resposta, mesmo na presença de mutações, como na T315I, que é sensível somente ao Ponatinibe. Sendo utilizado com as diretrizes já determinadas é muito bem tolerado. Pacientes em fase blastica precisam de respostas rápidas a fim de fazerem Transplante a curto prazo, tbm nisso ele tem se mostrado mais efetivo que os demais inibidores."

"Essa medicação é extremamente importante para aqueles pacientes que estão em fase acelerada, com elevada possibilidade de um desfecho fatal e que já utilizaram outros inibidores de tirosina quinaste que falharam em sua ação terapêutica."

"Trata-se de medicação cujos resultados clínicos demonstraram eficacia terapêutica, sendo uma opção de tratamento a mais para os pacientes de LMC previamente ao TMO, reduzindo riscos aos pacientes e custos adicionais aos pagadores, sejam eles públicos ou privados. Adicionalmente, possui uma posologia que contribui para a comodidade dos pacientes."

As evidências disponíveis provenientes de estudos de braço único sugerem que o ponatinibe é capaz de promover reposta ao tratamento, além de prolongar SG e SLP em uma população em que as opções terapêuticas são limitadas, independentemente da fase da doença. Quando comparado ao TMO em coorte retrospectiva, observou-se que o ponatinibe resultou em maior SG em pacientes em fase crônica da doença, não apresentou diferença em pacientes acelerada e foi inferior em pacientes em crise blástica. Cabe ressaltar que para a comparação TMO vs. ponatinibe, somente sobrevida global foi avaliada, não sendo possível tirar conclusões a respeito da eficácia comparativa em outros desfechos.

Alguns comentários versaram a respeito da obtenção do medicamento por meio de ações judiciais na tentativa de controlar a doença:

"Pacientes em progressão ou toxicidade limitante não encontram outras alternativas disponíveis na rede pública. As APACs não cobrem os custos dos tratamentos indicados para terceira linha e os pacientes têm como recurso apenas a judicialização."

Por fim, alguns comentários defenderam a utilização do ponatinibe em pacientes com leucemia linfoblástica aguda com cromossomo Filadélfia positivo (LLA Ph+) ou em crianças. Embora o ponatinibe tenha aprovação na Anvisa para o tratamento de LLA Ph+, o pleito se refere somente aos pacientes que apresentam LMC e que apresentaram falha ou intolerância aos ITQs de segunda geração. O medicamento está aprovado somente para uso adulto.

"Como médica hematologista do sus (hemorio), vejo de perto a realidade de paciente com LLA ph+ refratários a 1 e 2 geração dos tki, que muita das vezes não conseguem chegar ao tmo e falecem por conta da doença."

"Muitas crianças serão beneficiados e terão mais chances em poder tratar a doença"

"Droga importante para tratamento de LLa"

Evidências clínicas

Neste bloco de contribuições, diversos comentários mencionaram, genericamente, os estudos disponíveis na literatura e os resultados favoráveis observados com a utilização do ponatinibe. Os resultados relatados foram compatíveis aos reportados na seção de análise da evidência do presente Relatório.

"Melhora de sobrevida global e resposta rápida em pacientes refratários a inibidores de segunda geração ,inclusive com mutação T315I."

"Todos os artigos científicos, com estudos fase 3 têm evidenciado uma resposta adequada nos pacientes com falha aos inibidores de segunda geração, a ponto de já estar sendo indicado para tratamento em primeira linha em vários países, inclusive para LLA Ph+. É urgente a liberação para os pacientes com LMC e falha a 2 ou mais inibidores. E, tendo a mutação T315I, somente ele poderá induzir resposta!"

As publicações dos estudos PACE e OPTIC, mencionadas em alguns comentários, foram incluídos nas revisões sistemáticas do demandante e da parecerista, não agregando evidências adicionais ao Relatório. *Links* para publicações específicas foram analisados posteriormente, junto aos anexos.

Alguns contribuintes apresentaram sua experiência com ponatinibe, que corroboraram com o que foi observado nos estudos clínicos:

"Tenho experiência que é possível alcançar resposta com o uso de Ponatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica refratários devido mutações do ABL. Confirmando aquilo que já havia sido publicado nos estudos clínicos."

"Sim, pacientes que eu estava tratando, que judicializaram a medicação, tiveram excelentes resultados."

Uma contribuição mencionou ter observado menos eventos adversos, embora não mencione a natureza e gravidade desses eventos:

"Tenho visto menos efeitos colaterais mos medicamentos novos e que ainda não temos acessos."

Evidências econômicas – avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

Os comentários a respeito das evidências econômicas não apresentaram críticas aos modelos apresentados. Alegou-se que os custos dos medicamentos seriam inferiores aos do TMO ou com internações decorrentes da progressão da doença:

"O custo do remedio suplantaria o transplante alogenico que esses pacientes sem tratamento adequado necessitariam caso seguissem historia natural da doenca com progressao para leucemia aguda. Alem dos custos relacionados as internacoes que surgissem pela progressão"

Ainda relacionado ao TMO, uma contribuição comentou a respeito de detecção de resposta molecular e aumento de chance de melhores desfechos pós TMO, subentendendo-se que o ponatinibe poderia ser esse tratamento que promove resposta molecular para obtenção de resultados mais favoráveis:

> *"Pacientes resistentes a inibidores de segunda geração ou com mutação T315I têm indicação de TMO Alogenico, que é um procedimento de alto custo. Porém a chance de resposta adequada ao TMO aumenta se obtivermos resposta molecular antes de realizar o TMO. Um TMO com menor chance de bom resultado significa um custo sem benefício."*

Outras contribuições indicaram que apenas uma parcela de pacientes seria elegível ao tratamento com ponatinibe. Outras ainda complementaram dizendo que muitos pacientes ainda são jovens e proporcionar o tratamento adequado permitirá maior sobrevida e maior tempo de "vida útil à sociedade":

> *"Os pacientes refratários com mutações do ABL que necessitam de Ponatinibe representa uma minoria, 5% ou menos. Penso que o Imatinibe já disponível no SUS deve continuar sendo a primeira opção terapêutica. Entretanto, em pacientes que falham com Imatinibe com mutação T315i ou que já usaram outros como Dasatinibe ou Nilotinibe resta apenas o Ponatinibe na atualidade com possibilidade de colocar a doença em remissão. O que está em jogo é a vida do paciente, caso não tratar evoluirá para óbito."*

> *"O Ponatinib será indicado para uma pequena parcela dos indivíduos portadores de leucemia mieloide crônica. com doença refratária Estes indivíduos, frequentemente em idade jovem, serão trabalhadores ativos e reverterão anos de vida útil à sociedade em virtude do tratamento eficaz que lhes prolongará sobremaneira a expectativa de vida."*

Uma contribuição comentou que o ponatinibe tem menor custo ou não é mais custoso quando comparado aos ITQs disponibilizados pelo SUS:

> *"Em pesquisa particular vi que o tratamento com a droga em questão foi mais barato do que os TKIs disponíveis no SUS"*

> *"O ponatinibe não é mais caro que os TKis existentes, na segunda linha."*

Adicionalmente, algumas contribuições também trouxeram a possibilidade de redução de dose do medicamento uma vez que a resposta citogenética for atingida, reduzindo os custos do tratamento:

> *"Após o alcance de resposta citogenetica completa, é possível redução de dose de 45mg para 15mg dia, reduzindo os custos do tratamento."*

Um comentário levantou a necessidade de utilizar medicamentos adequados para o perfil de mutação identificado para se evitar desperdício de recursos:

> *"O uso correto do TKI baseado em mutações é primordial. Usar algo caro (porque todas as opções são caras) e não ter o resultado esperado é péssimo pro paciente e desperdício de dinheiro público."*

Por fim, a SES-SP comentou que o estado, atualmente, apresenta gastos com ponatinibe por demandas judiciais:

> *"Atualmente SES/SP possui 13 demandas judicializadas que custam ao Estado de São Paulo, anualmente, aproximadamente R$ 5 milhões."*

De fato, tratamentos alternativos para estes pacientes são bastante custosos e podem representar impacto elevado para o Sistema de Saúde. Os custos relacionados ao ponatinibe são superiores quando considerados os menores preços praticados em compras públicas. Embora manutenção de produtividade seja um possível benefício caso o tratamento apresente boa resposta, não há garantia de que ele seja verificado, não sendo possível, nesse momento incluir na avaliação econômica. Por fim, o uso racional de recursos é essencial para sustentabilidade do sistema de saúde. No caso do perfil de mutação, é bem estabelecido em literatura que somente o ponatinibe apresenta eficácia na presença de mutação T315I.

Contribuições para além dos aspectos citados

Duas contribuições apresentaram considerações éticas a respeito do controle e gerenciamento da doença, uma vez que há opção de tratamento potencialmente mais eficaz disponível:

> *"Não nos parece ético ter no PCDT o TCTH e tratamento paliativo como únicas opções quando ocorre falha terapêutica ou toxicidade insuperável ao tratamento de 2ª linha, estando o ponatinibe aprovado pela ANVISA, FDA e EMA."*

> *"É crime ético e erro gravíssimo do Estado privar indivíduos portadores de leucemia mieloide crônica refratária, sobretudo aqueles portadores da mutação T315I, que torna a doença insensível aos demais TKIs disponíveis (Imatinib, Dasatinib e Nilotinib). A ausência deste recurso é sinônimo de morte precoce. Considerando o cenário de disponibilização deste medicamento na saúde suplementar, o não oferecimento pelo SUS é falta de equidade e fere os princípios fundamentais do sistema."*

13.2. Contribuições de experiência ou opinião

Dentre as 166 contribuições enviadas, 69 apresentaram comentários válidos e puderam ser analisados. Considerando a totalidade das contribuições, 98% acham que o ponatinibe deve ser incorporado ao SUS, 1% não acha

que o medicamento deve ser incorporado e 1% não tem opinião sobre o tema. Cabe ressaltar que aqueles que opinaram contra a incorporação do ponatinibe ou não comentaram a opinião ou apresentaram argumento favorável à incorporação. Duas contribuições estavam equivocadas e apresentaram comentários referentes a outra tecnologia em avaliação.

13.2.1. Perfil dos participantes

A maior parte das contribuições técnico-científicas foram realizadas por interessados no tema (69%). Os participantes foram em sua maioria mulheres cisgênero (54%), autodeclarados pardos (46%), com idade entre 40 e 59 anos (35%) e provenientes da Região Sudeste do País (57%). Maior detalhamento das características dos participantes pode ser visto no **Quadro 21**.

Quadro 21. Perfil dos participantes da CP nº 23/2023 em formulário de experiência e opinião.

Característica	N (%)
Sexo (n=166)	
Homem cisgênero	62 (37)
Homem transgênero	1 (1)
Mulher cisgênero	89 (54)
Mulher transgênero	0
Não-binária	0
Intersexo	0
Outros	14 (8)
Cor ou etnia (n=166)	
Amarelo	1 (1)
Branco	74 (45)
Indígena	2 (1)
Pardo	77 (46)
Preto	12 (7)
Faixa etária (n=100)	
Menor 18	5 (5)
18 a 24	23 (23)
25 a 39	33 (33)
40 a 59	35 (35)
60 ou mais	4 (4)
Regiões brasileiras/ país estrangeiro (n=166)	
Norte	20 (12)

Característica	N (%)
Nordeste	22 (13)
Sul	20 (12)
Sudeste	94 (57)
Centro-Oeste	10 (6)
País estrangeiro	0 (0)
Tipo de contribuição (n=165)	
Paciente	17 (10)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	16 (10)
Profissional da saúde	13 (8)
Interessado no tema	114 (69)
Especialista no tema do protocolo	0 (0)
Empresa	5 (3)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0)
Secretaria Municipal de Saúde	0 (0)
Sociedade Médica	0 (0)
Outra	0 (0)

13.2.2. Síntese das contribuições de experiência ou opinião

Algumas contribuições de experiência ou opinião apresentaram comentários a respeito das necessidades médicas não atendidas de grupos específicos com LMC, sendo necessário ampliar o arsenal de tratamento:

> *"É um inibidor de tirosinokinase de terceira geração, único desenhado e estudado para o tratamento de pacientes com LMC em segunda recidiva. É o único aprovado no Brasil estudado nessa situação especifica. Apresenta resultados três vezes mais efetivos do que os atualmente utilizados nessa situação (Nilo e Dasa), e que com a redução de dose após se atingir a resposta desejada, apresenta o mesmo custo e a mesma segurança do que daqueles. Também é único que é efetivo na mutação T315I"*

> *"Sou médica e trabalho diretamente com pacientes com diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica.e Leucemia Linfoblástica Aguda PH+. Conforme minha experiência clínica a medicação Ponatinibe deve ser disponibilizada no SUS. Há muitos casos de Leucemia Mielóide Crônica e Leucemia Linfoblástica*

Aguda PH+ que não respondem aos medicamentos atuais disponíveis no SUS e não podem ser submetidos aos Transplante de Medula óssea e têm indicação de iniciar Ponatinibe para controle da doença."

"Apesar de ter outros inibidores de tirosinoquinase, ter o Ponatinibe é mais uma opção para o tratamento de LMC. Há vários casos de perda de resposta e efeitos colaterais fortes dos outros inibidores, então, incorporar o Ponatinibe no SUS traria uma nova esperança, qualidade de vida e longevidade aos pacientes e evitar ter que recorrer a um transplante de medula óssea, última linha de tratamento."

Também foram apresentados argumentos referentes às limitações do TMO, sobretudo no que diz respeito aos riscos do transplante:

"trata-se de uma necessidade não atendida uma vez que após o uso de TKI de 2ª não há outra opção a não ser o transplante. E como sabemos além do custo elevado, ele é de alto risco para o paciente."

"O Ponatinibe é a opção mais viável para o paciente que teve intolerância aos inibidores de primeira e segunda linha, principalmente para quem tem a mutação T315I. É dar chance ao paciente LMC com essa mutação de uma sobrevida com um mínimo de qualidade e dignidade. Sabemos que muitos vão para o TMO e não voltou mais para casa. É preciso dar a chance de tentar o controle com o Ponatinibe."

Alguns pacientes comentaram a respeito de sua experiência com o tratamento para LMC, incluindo ponatinibe:

"Esta é a única droga hoje que me mantém vivo. Sem ela eu com certeza já estaria morto a algum tempo. Por favor aprovem está droga, pois as vezes por causa de falta da droga no Estado eu fico e o meu tratamento piora."

"Sou paciente usuário da medicação, e depois de outras 2 medicações utilizadas, foi a única com resultados positivos e poucas reações adversas"

"Sou portador da LMC e estou no meu primeiro inibidor ,mas confesso que fico angustiado e com medo de perder resposta esperada no tratamento e ter que começar com o segundo inibidor e futuramente acontecer o mesmo e não ter a chance de usar o terceiro inibidor por fazer tratamento pelo SUS...São vidas que seriam salvas com esse medicamento!!!"

Adicionalmente, alguns comentários mencionaram o alto custo do medicamento e dificuldade de acesso por este motivo:

"deve ser integrado no sus, pois é bom para os pacientes, muitas vezes o medicamento é de custo elevado. Sendo disponibilizado vai melhorar a qualidade de vidas de várias pessoas"

Por fim, algumas contribuições versaram a respeito dos princípios do SUS e o direito à saúde:

"O SUS serve para salvar vidas e tem como princípio a universalidade de cobertura, por esse motivo o referido medicamento deveria ser fornecido gratuitamente à população."

"saúde de qualidade e gratuita e um direito de todos, pagar por medicamentos e tratamento e um crime contra a humanidade"

"Todo e qualquer tratamento que visa trazer benefícios ao paciente deve ser incorporado ao SUS."

"O ponatinibe tem eficácia científica comprovada, logo, tendo em vista que o Direito a Saúde é dever do Estado sua disponibilidade no SUS oportuniza mais uma alternativa para o tratamento de pacientes de LMC que estiveram em tratamentos anteriores."

Após falha dos ITQs de segunda geração ou intolerância a eles, existem poucas opções de tratamento, com importantes limitações em seu emprego. O ponatinibe, de acordo com a evidência disponível, parece promover resposta ao tratamento e aumento de SLP e SG, com qualidade da evidência variável. Entretanto, eventos adversos graves, incluindo de natureza oclusiva, podem ocorrer. Quando se considera a presença de mutação T315I, somente o ponatinibe apresenta eficácia comprovada em estudos clínicos. As contribuições apresentadas advindas de profissionais da saúde, interessados no tema, pacientes e cuidadores corroboram com os achados nos estudos clínicos, além de relatarem perfil de eventos adversos semelhante aos demais ITQs e gerenciáveis. Em relação ao custo do medicamento, quando se considera menores preços de compra pública, o ponatinibe apresenta custo superior aos ITQs de segunda geração.

Finalmente, toda tecnologia, para ser incorporada ao SUS deve ser avaliada quanto à sua segurança, eficácia, custo-efetividade e impacto orçamentário, mas a tomada de decisão também leva em consideração diferentes aspectos relacionados às necessidades do paciente, a questões logísticas relacionadas à implementação e à sustentabilidade do sistema de saúde.

13.2.3. Experiências relacionadas ao tratamento da LMC

Experiência com ponatinibe

Quando questionados sobre experiência com ponatinibe, 49 (30%) contribuições referiram ter tido, embora somente 19 tenham, de fato, mencionado ponatinibe; nos outros casos a experiência prévia foi com outros medicamentos.

Como pontos positivos e facilidades do ponatinibe, foram citados: controle da doença, melhora da qualidade de vida, possibilidade de uma "vida normal", resposta ao tratamento em pacientes em terceira linha de tratamento ou com mutação T315I, aumento de sobrevida, melhoria dos sintomas, eventos adversos aceitáveis e facilmente gerenciáveis, medicamento de uso oral e adesão.

> *"Meu amigo estava praticamente morto e após o uso de Icrusig mudou a vida dele. Hoje ele leva uma vida normal"*
>
> *"Meus tratamentos anteriores sempre tiveram um resultado bom, começei com o Imatinibe (fiquei 5 anos) depois usei Dasatinibe (por 04 anos), a única exceção foi o último (Nilotinibe) que não conseguiu atingir nenhuma resposta. Com o Ponatibibe minha respostas voltaram a ser iguais as do Imatinibe e não tive os mesmos problemas que tinha no final do tratamento com Dasatinibe (problemas respiratórios). Este remédio é muito bom e me mantém vivo."*
>
> *"Sem náuseas, dor de cabeça ou mal estar, comum das medicações anteriores que fiz uso"*
>
> *"melhora do quadro evolutivo da doença"*
>
> *"É o único que foi desenhado e estudado para pacientes em segunda recaída, com o triplo de resposta, e o único que consegue atuar na aqueles que apresentam a mutação de T315I."*
>
> *"Medicação eficaz e segura com efeitos colaterais aceitáveis e de fácil manejo clínico."*
>
> *"Possui uma resposta hematológica maior (MaHR) e resposta citogenética maior (MCyR), proporcionando um controle da doença a longo prazo. O Ponatinibe se mostra efetivo para o resgate de LMC na falha ou intolerância a BTK de 2ª Geração, representando mais uma linha de tratamento para LMC antes do Transplante de Medula Óssea."*
>
> *"Medicamento por via oral, consegue remitir a doença, melhorar os sintomas e portanto tratamento não só eficaz, que garante qualidade de vida."*
>
> *"Adesão e controle da doença"*
>
> *"Trouxe uma melhor sobrevida aos pacientes que utilizaram o medicamento"*

Dentre os efeitos negativos e dificuldades do ponatinibe, além de nenhum, foram citados: dificuldade de acesso, alto custo, necessidade de controle rigoroso de riscos cardiovasculares, eventos adversos cardiovasculares e citopenias (facilmente gerenciáveis).

"A principal dificuldade é o acesso global à medicação. Uma vez incorporada ao SUS o acesso torna-se amplo a todos os pacientes que necessitam tratamento."

"Dificuldade em aquisição via judicial"

"Alto custo, difícil acesso, necessidade de controle rigoroso dos riscos cardiovasculares."

"Os pacientes precisam judicializar a medicação, muitos não tenho acesso, outros falecendo antes de conseguir o medicamento, e outros com a doença avançando a estágios mais graves enquanto aguardam. Os eventos adversos cardiovasculares podem acontecer, mas são bem controlados com a redução da dose já preconizada nos estudos"

"Como qualquer inibidor de tirosina quinase, o ponatinibe pode ter alguns eventos adversos, sendo os mais clinicamente relevantes as citopenias e os eventos cardiovasculares. No entanto, com o manejo adequado esses eventos podem ser minimizados com otimização da dose, interrupção temporária e no caso dos eventos cardiovasculares podem ser minimizados com controle de outros fatores de risco."

Experiência com outros medicamentos

Cerca de 36% referiram ter tido experiência com outros tratamentos para LMC. Dentre eles foram citados: imatinibe, dasatinibe, nilotinobe, metotrexato, hidroxiureia, TMO, bosutinibe e asciminibe.

Como pontos positivos ou facilidade destes medicamentos foram citados: controle temporário, total ou parcial da doença, melhoria da qualidade de vida, estabilização da doença, boa resposta e boa tolerabilidade, possibilidade de "vida normal", efetividade e aumento de adesão.

"Controlou a doença por um período"

"O imatinibe foi muito bom, controlava direitinho a doença. O Dasatinibe também foi bom no inicio, só no final começou a dar problemas. Agora o Nilotinibe só me deu problemas e não resolvia na sobre a doença."

"Esses medicamentos salvam a vida dos pacientes de LMC. Sem contar, na melhoria da qualidade de vida."

"Controle parcial da doença"

"Total controle da doença"

“Estabilização da doença”

“Otimas resposta e otima tolerabilidade”

“Todos têm eficácia e bons resultados , sendo o transplante de medula óssea de alta morbimortalidade relacionada ao procedimento.”

“REalmente, a resposta aos tratamentos com esses inibidores de tirosinoquinases (imatinibe, dasatinibe e nilotinibe) são expressivas. TRazendo os pacientes à vida normal e produtiva” (...)

“O Imatinibe controla a LMC e tem baixos efeitos colaterais.”

Em relação aos efeitos negativos ou dificuldades desses outros tratamentos foram citados, além de nenhum: “qualidade de algumas medicações”, eventos adversos (sintomas semelhantes aos de crise asmática, mal-estar, náusea, cefaleia, dores nas articulações, anemia, fadiga, derrame pleural, alterações graves, imunossupressão, diarreia e dor abdominal), ausência de resultado, perda de resposta, custo, dificuldade de acesso.

“A qualidade de algumas medicações”

“No Dasatinibe no inicio era tranquilo, mas no final dava uma crises parecendo asma e só desaparecia quando o medico tirava o remédio e me data uns outro medicamentos. Já o Nilotinibe nunca deu resultado, eu fazia os exames mas só davam altos. E o metrotexato me deixava muito ruim.”

“Náuseas, dores de cabeça e articulações mal estar”

“Perda de resposta dos medicamentos anteriores”

“Custo”

“Imatinibe - anemia, fadiga muscular e edema , Dasatinibe - derrame pleural recidivante , Nilotinine - alterações cardiovasculares como alteração no Intervalo QT , Transplante de medula óssea - imunossupressão grave , DECH .”

“A falta de acesso às terapias alvo levam o paciente a óbito devido a gravidade da doença sem controle adequado.”

13.2.4. Anexos

Foram recebidos 14 anexos na CP nº 23/2023, sendo 11 pelo formulário técnico-científico e três pelo formulário de experiência ou opinião; adicionalmente, alguns comentários apresentaram *links* para publicações acerca do tema (**Quadro 22**). A análise dos documentos foi feita conjuntamente e sua sumarização pode ser vista a seguir.

Quadro 22. Anexos e estudos apresentados nos comentários da CP nº 23/2023.

Publicação	Comentários
Anexos	
Foto não relacionada à consulta pública	Anexo desconsiderado por não ser referente ao tema em avaliação
Duas cópias da versão preliminar do Relatório de Recomendação em consulta pública	Documentos conferidos e desconsiderados por não trazerem comentários acerca do conteúdo.
Cortes et al., 2013 (30)	Publicação do estudo PACE, já considerada na revisão sistemática.
Cortes et al., 2018 (27)	Publicação do estudo PACE com resultados de 5 anos, já considerada na revisão sistemática.
PharmacoEconomics & Outcomes News 831, 2019 (66)	Comentário a respeito da análise de custo-efetividade de Hirt et al., 2019, conduzidos sob as perspectivas dos sistemas de saúde alemão, canadense e sueco. Estudo não incluído no Relatório de Recomendação por ter validade externa limitada.
Carta de posicionamento do Fórum DCNTs acerca da recomendação preliminar	O conteúdo do documento foi analisado e apresentado.
Carta de posicionamento da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo acerca da recomendação preliminar	O conteúdo do documento foi analisado e apresentado.
Senapati et al., 2023 (67)	Publicação que apresentou informações sobre o gerenciamento da LMC e incluiu evidências sobre o ponatinibe. Os estudos utilizados foram identificados na busca e incluídos na revisão sistemática.
Três cópias de carta de posicionamento da ABHH (demandante) acerca da recomendação preliminar	Duplicatas excluídas. O conteúdo do documento foi analisado e apresentado.
Carta de posicionamento da ABRALE acerca da recomendação preliminar	O conteúdo do documento foi analisado e apresentado.
Suplemento do estudo HAVEN 1-4	Anexo desconsiderado por ser referente a outra tecnologia em avaliação (emicizumabe para hemofilia A)
Links de estudos fornecidos em comentários	
Cortes et al., 2013 (30)	Publicação do estudo PACE, já considerada na revisão sistemática.
Luciano et al., 2020 (68)	Revisão não sistemática da literatura acerca do ponatinibe que não atende aos critérios de inclusão adotados no presente Relatório de Recomendação.
Kantarjian et al., 2022 (69)	Artigo contendo resultados dos estudos PACE e OPTIC. Publicações primárias incluídas.
Haddad et al., 2022 (70)	Não foi possível acessar o estudo na íntegra. Entretanto, parece ser uma revisão não sistemática das evidências sobre o ponatinibe, com foco nos resultados do estudo PACE, incluídos no relatório.
Cortes et al., 2018 (27)	Publicação do estudo PACE com resultados de 5 anos, já considerada na revisão sistemática.
Cortes et al., 2022 (71)	Resumo apresentado em congresso científico. Não atende aos critérios de seleção do presente Relatório de Recomendação
Lucioni et al., 2015 (72)	Análise de custo-efetividade conduzida sob a perspectiva dos sistema de saúde italiano. Estudo não incluído no Relatório de Recomendação por ter validade externa limitada.

Em carta de posicionamento, o **Fórum DCNTs** se posiciona contrariamente à recomendação preliminar da Conitec, expondo as necessidades médicas não atendidas, questões éticas, dados de eficácia dos estudos PACE e OPTIC (já considerados no Relatório) e medidas que podem ser adotadas para reduzir o risco de eventos cardiovasculares graves:

> *"É importante mencionar que é possível mitigar a ocorrência dos eventos cardiovasculares (CV) graves, cujo risco é aumentado e dependente da dose no tratamento com ponatinibe. A maioria das pessoas tratadas com ponatinibe tendiam a ter fatores de risco CV adicionais (6). Um Consenso Alemão de 2020, que reuniu hematologistas e cardiologistas, propôs estratégias de gerenciamento CV para candidatos ao tratamento com ponatinibe. Em conjunto com a redução preventiva da dose de ponatinibe, o gerenciamento sistemático dos fatores de risco, especialmente em pessoas de alto e muito alto risco, é fundamental para a redução do risco CV. As mudanças no estilo de vida (ajustes na alimentação, redução de peso, atividade física, etc), o monitoramento de perto, com especial atenção a pessoas com hipertensão, hiperlipidemia e diabetes/pré-diabetes e a informação às pessoas antes do início do tratamento sobre possíveis sintomas CV são também cruciais (12)."*

A **Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP)** enviou uma carta apresentando a experiência de especialistas do Ambulatório de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) no gerenciamento da LMC e com o uso de ponatinibe. Foram apresentados comentários para os principais pontos levantados na apreciação preliminar. No que diz respeito à eficácia/efetividade do ponatinibe quando comparados à história natural da doença ou a outros comparadores, foi comentado:

> *"Após a introdução dos inibidores de tirosina quinase (ITQ), os pacientes com LMC em fase crônica que alcançam resposta adequada ao tratamento apresentam sobrevida próxima à população geral(1). No entanto, a progressão para fases avançadas reduz a sobrevida dos pacientes para uma mediana de 10 meses. Portanto, os pacientes que apresentam resistência a duas linhas necessitam receber terapia de resgate(2,3)."*

Foram apresentadas as limitações do TMO e indisponibilidade de doadores para todos os pacientes elegíveis, assim como comentado em outras contribuições. A SES-SP também comentou sobre as limitações de se realizar um estudo com comparador em terceira linha, dado o limitado número de pacientes e a indisponibilidade de outro ITQ de terceira geração aprovado no Brasil para a indicação considerada. Adicionalmente, apontou que o ponatinibe é o único medicamento eficaz contra mutações T315I e que o asciminibe, aprovado em outros países, também não está disponível no SUS. Cabe ressaltar que o medicamento ainda não tem registro na Anvisa.

Em relação à segurança do medicamento, mais uma vez comentou-se dos riscos do TMO e sobre a redução da mediana de vida para sete a dez meses com progressão da doença para fases mais avançadas. Comentou-se sobre a

posologia indicada para atingir resposta molecular com redução de pelo menos 2 logs e possibilidade de redução posterior, além de medidas para se reduzir o risco de eventos oclusivos:

> *"Dentre os eventos adversos relatados, os eventos arteriais oclusivos (EAO) foram os mais relevantes. A dose de ponatinibe de 45mg é mais eficaz para alcançar resposta molecular (BCR-ABL1 <1% em 12 meses), porém, uma vez alcançada esta resposta, a dose pode ser reduzida para até 15mg, sem perda do controle da doença e com redução desses eventos (8)."*

> *"Os eventos adversos relatados podem ser controlados com vigilância de fatores de risco, principalmente cardiovasculares, como hipertensão, diabetes, obesidade, dislipidemia e tabagismo(9)."*

Por fim, em relação ao impacto orçamentário, não foram apresentadas críticas ao modelo, mas a SES-SP comentou que o ponatinibe está em avaliação pela ANS e que seria importante haver consonância nas decisões, além de aventar a possibilidade de incorporação do ponatinibe com compra centralizada pelo Ministério da Saúde:

> *"Uma vez que a escolha do tratamento de 3ª. Linha da LMC é uma prerrogativa dos UNACONs e CACONs, a incorporação do ponatinibe no SUS com distribuição centralizada pelo Ministério da Saúde (a exemplo dos outros ITQs) garantiria a equidade do tratamento da LMC no SUS."*

Cabe ressaltar que não cabe ao Comitê decidir o modo de financiamento das tecnologias a serem incorporadas. Essa questão é decidida posteriormente, mediante discussão da Comissão Intergestores Tripartite.

A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), demandante da solicitação, enviou documento se posicionando favoravelmente à incorporação do ponatinibe no SUS. Neste documento, foram apresentados dados de caracterização da doença e de seu gerenciamento, discutidas as necessidades médicas não atendidas, evidências científicas consideradas em seu dossiê e recomendações de agências internacionais de ATS. Não foram feitas considerações à análise econômica complementar e somente questões clínicas discutidas na apreciação preliminar foram endereçadas. As evidências clínicas já foram previamente discutidas e não serão apresentadas nesta seção. O seguinte trecho apresenta a justificativa da ABHH para o pleito:

> *"Segundo a literatura, a utilização dos ITQs de 1ª e 2ª gerações em 3ª linha, na grande maioria dos casos não tem eficácia clínica, quando se reconhece que esses medicamentos já apresentaram falha na 2ª linha em LMC. Desta forma, o surgimento de ponatinibe, um ITQ de 3ª geração, passa a representar a cobertura de uma necessidade médica não atendida, pois os pacientes que falham a dois inibidores estão em risco de progressão para a fase blástica da doença, onde a mediana de sobrevida é de cerca de 6 meses."*

A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) se posicionou a favor da incorporação do ponatinibe, endossando o dossiê enviado pelo demandante. Foram apresentadas informações resumidas semelhantes às apresentadas no documento da ABHH, com caracterização da doença e do tratamento, necessidades médicas não atendidas, evidências clínicas de eficácia/efetividade e segurança do ponatinibe e recomendações por outras agências de ATS. Adicionalmente, foi apresentado o depoimento de um paciente em uso do ponatinibe, apresentado o contexto de indicação e as dificuldades para obtenção do medicamento. Trecho de seu relato são apresentados a seguir:

> "*Bem, para mim representa mais uma linha de tratamento para minha LMC antes de precisarmos fazer o TMO, o que poderia causar grande interferência a minha atividades diárias e trabalho. No caso, o ponatinibe foi indicado a mim pela minha médica após não termos uma resposta satisfatória às outras medicações. Elas apenas controlavam a doença mas não avançavam no nível da resposta celular (...) essa inclusão facilitaria muito o tratamento e ajudaria muito a aqueles que necessitam, se o medicamento for incluso isso facilitaria muito o acesso a ele e impedirá que outros pacientes como eu necessitem passar por uma batalha longa dolorosa e cara no sistema judicial para consegui-lo.*"

13.3. Análise global das contribuições

A Consulta Pública de nº 23 ficou disponível no período de 03/07/2023 a 24/07/2023. Foram recebidas 266 contribuições, sendo 100 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 166 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

Dentre as contribuições feitas pelo formulário técnico-científico, foram enviados comentários a respeito das necessidades médicas não atendidas, da eficácia/efetividade do ponatinibe em relação ao TMO ou a outros tratamentos atualmente disponíveis, considerando diferentes fases da doença. Foram citados resultados de estudos clínicos já incluídos no Relatório, bem como apresentados os resultados observados na prática clínica, que em geral foram ao encontro do que é relatado na literatura. Também foi comentado a respeito da dificuldade do acesso, sendo que judicialização é um dos principais meios para se obter o ponatinibe; custos do ponatinibe em relação a outros ITQs de segunda geração; do impacto do tratamento na produtividade dos pacientes; da necessidade de se considerar o perfil mutacional para maior eficiência na alocação de recursos; e da possibilidade de se gerenciar os eventos adversos oclusivos. Por fim, a Secretaria do Estado de São Paulo (SES-SP) apresentou dados de gastos com judicialização do ponatinibe, que giram em torno de R$ 5 milhões por ano para 13 ações judiciais.

Dentre as contribuições de experiência ou opinião, os participantes também apresentaram comentários sobre as necessidades médicas não atendidas, limitações e dificuldades relacionadas ao TMO, o alto custo do medicamento e dificuldade de acesso ao medicamento e o direito à saúde. Para aqueles que tiveram experiência com ponatinibe, os

principais aspectos positivos ou facilidade citados foram: controle da doença, melhora na qualidade de vida, eventos adversos toleráveis e manejáveis e eficácia em linhas mais tardias de tratamento ou em caso de mutação T315I. Dentre os efeitos negativos, foram citados nenhum, necessidade de controle de risco de eventos adversos oclusivos, alto custo e dificuldade de acesso.

Foram recebidos um total de 14 anexos que incluíram estudos clínicos e cartas de posicionamento de associações de coletivo de pacientes, do demandante e da SES-SP. Dentre as publicações científicas enviadas, não foram apresentadas evidências adicionais que pudessem ser incluídas ao Relatório. As cartas de posicionamento apresentaram argumentação a favor da incorporação, enfatizando os dados de eficácia/efetividade do medicamento e as necessidades médicas não atendidas. A SES-SP apresentou experiência dos profissionais do ICESP no gerenciamento da LMC, incluindo o uso do ponatinibe. Por fim, cabe ressaltar que a empresa fabricante do ponatinibe não participou da Consulta Pública e propostas de preço não foram apresentadas.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

A partir das contribuições da Consulta Pública e dos esclarecimentos feitos pelo demandante e pelo médico especialista convidado, o Comitê de Medicamentos discutiu a respeito das incertezas quanto à magnitude de efeito do ponatinibe frente aos tratamentos atualmente disponíveis, uma vez que não existem estudos com comparação direta e com delineamento adequado para demonstrá-la. Também se discutiu a respeito da identificação de pacientes com a mutação T315I e como se dá o acesso ao exame molecular, que atualmente não está incorporado no SUS; sobre o acompanhamento desses pacientes em relação à resposta ao tratamento e ao gerenciamento de risco de eventos adversos; sobre as possíveis dificuldades relacionadas à implementação do ponatinibe caso fosse incorporado; e sobre a estimativa da população elegível ao tratamento. O Comitê também discutiu a respeito da análise econômica, que evidenciou que o ponatinibe não é custo-efetivo quando comparado aos demais ITQs de segunda geração utilizados no Brasil, com um ICER superior a R$ 300.000,00 por QALY ganho quando se considerou os menores preços de compras públicas.

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 122ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida em 13 de setembro de 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 as incertezas quanto à magnitude do efeito e ao perfil de eventos adversos do ponatinibe, considerando o desenho dos estudos disponíveis e os comentários apresentados, não foram superadas. Adicionalmente, não foram apresentadas propostas comerciais e o ponatinibe não foi custo-efetivo quando comparado ao dasatinibe e ao nilotinibe. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 842/2023.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 61, DE 27 DE OUTUBRO DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração.

Ref.: 25000.168384/2022-10

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha de inibidores de tirosinoquinase de segunda geração.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: https://www.gov.br/conitec/pt-br. Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação. CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Ministério da Saúde. Brasil; 2021.
2. Cortes J, Pavlovsky C, Saußele S. Chronic myeloid leukaemia. The Lancet [Internet]. 2021;398(10314):1914–26. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015636957&from=export

3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. Am J Hematol [Internet]. 2014;89(5):547–56. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L372810547&from=export

4. Chereda B, Melo J v. Natural course and biology of CML. Ann Hematol. 2015 Apr 27;94(S2):107–21.

5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol [Internet]. 2020;95(6):691–709. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004644073&from=export

6. 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 [Internet]. 2021;10(3):1–12. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005928225&from=export

7. American Cancer Society. American Cancer Society. 2021 [cited 2023 Jan 17]. How Do You Know If Treatment for Chronic Myeloid Leukemia Is Working? Cancer A-Z. Available from: https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/is-treatmentworking. html

8. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2016 Feb;91(2):252–65.

9. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Brasil. 2019 [cited 2019 Dec 18]. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Available from: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer

10. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2020;18(10):1385–415. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008005311&from=export

11. World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2nd ed. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al., editors. Vol. 2. 2017.

12. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2016 Feb;91(2):252–65.

13. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2017;28:iv41–51. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618425939&from=export

14. American Cancer Society. American Cancer Society. 2021 [cited 2023 Jan 17]. Treating Chronic Myeloid Leukemia by Phase. Available from: https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/treating-by-phase.html

15. Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour EJ, Nogueras Gonzalez G, 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 [Internet]. 2017;123(22):4391–402. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617589889&from=export

16. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, 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 Jun 18;113(25):6322–9.

17. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, et al. Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase After Imatinib Failure: The START A Trial. Journal of Clinical Oncology. 2009 Jul 20;27(21):3472–9.

18. 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 Mar 15;99(6):1928–37.

19. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, 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 Dec 1;93(12):1792–6.

20. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, 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. New England Journal of Medicine. 2001 Apr 5;344(14):1038–42.

21. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr 3;34(4):966–84.

22. Cross NCP, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2015 May 5;29(5):999–1003.

23. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2020;18(10):1385–415. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008005311&from=export

24. Ponatinibe [bula]. São Paulo: Pint Pharma Produtos Medico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda; 2020 [cited 2023 jan 23]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351750852201820/?substancia=26318.

25. Naci H, Davis C, Savović J, Higgins JPT, Sterne JAC, Gyawali B, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. BMJ. 2019 Sep 18;l5221.

26. Chambers D, Rodgers M, Woolacott N. Not only randomized controlled trials, but also case series should be considered in systematic reviews of rapidly developing technologies. J Clin Epidemiol. 2009;62(12).

27. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood [Internet]. 2018;132(4):393–404. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L623189913&from=export

28. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood [Internet]. 2021;138(21):2042–50. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015709344&from=export

29. Tojo A, Kyo T, Yamamoto K, Nakamae H, Takahashi N, Kobayashi Y, et al. Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study. Int J Hematol [Internet]. 2017;106(3):385–97. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L615702340&from=export

30. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. New England Journal of Medicine [Internet]. 2013;369(19):1783–96. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L370180082&from=export

31. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, Olavarria E, Pinilla-Ibarz J, Apperley JF, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. Cancer [Internet]. 2017;123(15):2875–80. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L615431661&from=export

32. Jabbour EJ, Sasaki K, Haddad FG, Issa GC, Garcia-Manero G, Kadia TM, et al. The outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with third-line <scp>BCR</scp> :: <scp>ABL1</scp> tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2023 Apr 31;98(4):658–65.

33. Heiblig M, Rea D, Chrétien ML, Charbonnier A, Rousselot P, Coiteux V, 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 [Internet]. 2018;67:41–8. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001129163&from=export

34. Devos T, Havelange V, Theunissen K, Meers S, Benghiat FS, Gadisseur A, 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 [Internet]. 2021;100(7):1723–32. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011391966&from=export

35. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, Luciano L, Iurlo A, Attolico I, 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 [Internet]. 2019;37(3):296–302. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L627303943&from=export

36. Sacha T, Szczepanek E, Dumnicka P, Góra-Tybor J, Niesiobędzka-Krężel J, Prejzner W, et al. The Outcomes of Ponatinib Therapy in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Resistant or Intolerant to Previous Tyrosine Kinase Inhibitors, Treated in Poland Within the Donation Program. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2022;22(6):405–15. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016010858&from=export

37. Breccia M, Olimpieri PP, Celant S, Olimpieri O, Pane F, Iurlo A, et al. Management of chronic myeloid leukaemia patients treated with ponatinib in a real-life setting: A retrospective analysis from the monitoring registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). Br J Haematol [Internet]. 2022;198(6):965–73. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2018357255&from=export

38. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011 Oct 18;343:d5928.

39. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct;355:i4919.

40. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 30]. Available from: https://reviewersmanual.joannabriggs.org/

41. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr;336(7650):924–6.

42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em S. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 1a ed. Editora MS; 2021.

43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e, Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH. 2015 [cited 2022 Dec 25]. Iclusig for Chronic Myeloid Leukemia/ Acute Lymphoblastic Leukemia – Details. Available from: https://www.cadth.ca/iclusig-chronic-myeloid-leukemia-acute-lymphoblastic-leukemia-details

45. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). INFARMED. 2016 [cited 2022 Dec 25]. Iclusig (DCI - ponatinib). Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/pesquisa-avancada?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_paginationPhase=true&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_asset

46. Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC. 2015. Ponatinib (Iclusig).

47. Hauté Authorité de Santé (HAS). HAS. 2015. ICLUSIG (ponatinib (chlorhydrate de)).

48. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). NICE. 2017. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia - Technology appraisal guidance [TA451].

49. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PBAC. 2018. Ponatinib: Tablet 15 mg (as hydrochloride), Tablet 45 mg (as hydrochloride); Iclusig®.

50. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PBAC. 2014 [cited 2022 Dec 25]. Ponatinib; tablets; 15 mg and 45 mg; Iclusig®. Available from: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/ponatinib-psd-11-2014

51. NCT04666259. Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation (AIM4CML). Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666259.

52. NCT03106779. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106779.

53. NCT04216563. ABL001 for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Patients Who Are on Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitor. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04216563.

54. NCT04948333. Asciminib Treatment Optimization in ≥ 3rd Line CML-CP. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04948333.

55. NCT03883087. A Pivotal Study of HQP1351 in Patients of Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase With T315I Mutation. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03883087. Acesso em: 06 Abr. 2023.

56. NCT03883100. A Pivotal Study of HQP1351 in Patients of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase With T315I Mutation. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03883100. Acesso em: 06 Abr. 2023.

57. NCT05311943. Treatment With Olverembatinib in CML-CP Patients Who Failed to at Least Two Previously Administered Second-generation TKIs. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311943. Acesso em: 06 Abr. 2023.

58. NCT01602952. Philadelphia Chromosome Positive CML Patients Without Optimal Response or Tolerance to Bcr-Abl TKI. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01602952. Acesso em: 06 Abr. 2023.

59. NCT05701215. Venetoclax After TKI to Target Persisting Stem Cells in CML (VARIANT). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05701215. Acesso em: 06 Abr. 2023.

60. Anvisa. Relatório de Atividades 2020-2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/copec-_relatorio-de-atividades-2020_21-28-03-22.pdf/view.

61. FDA. Asciminib. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215358s000Orig2lbl.pdf>. Acesso em: 27 jan. 2023.

62. Cortellis. Asciminib. https://access.cortellis.com/login?app=cortellis.

63. Jiang Q, Li Z, Qin Y, Li W, Xu N, Liu B, et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T315I-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. J Hematol Oncol. 2022 Aug 18;15(1):113.

64. Kim SH, Menon H, Jootar S, Saikia T, Kwak JY, Sohn SK, et al. Efficacy and safety of radotinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors. Haematologica. 2014 Jul 1;99(7):1191–6.

65. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S, 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 Jan;39(1):58–64.

66. Ponatinib cost effective third-line option for chronic phase CML. PharmacoEcon Outcomes News. 2019 Jun 29;831(1):25–25.

67. Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. Blood Cancer J. 2023 Apr 24;13(1):58.

68. Luciano L, Annunziata M, Attolico I, Di Raimondo F, Maggi A, Malato A, et al. The multi-tyrosine kinase inhibitor ponatinib for chronic myeloid leukemia: Real-world data. Eur J Haematol [Internet]. 2020;105(1):3–15. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004430059&from=export

69. Kantarjian HM, Jabbour E, Deininger M, Abruzzese E, Apperley J, Cortes J, et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia. Am J Hematol [Internet]. 2022;97(11):1419–26. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2018817064&from=export

70. Haddad FG, Issa GC, Jabbour E, Yilmaz M. Ponatinib for the treatment of adult patients with resistant or intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2022;23(7):751–8. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015600848&from=export

71. Cortes JE, Deininger MW, Lomaia E, Moiraghi B, Sutton MU, Pavlovsky C, et al. Three-Year Update from the Optic Trial: A Dose-Optimization Study of 3 Starting Doses of Ponatinib. Blood. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):1495–7.

72. Lucioni C, Iannazzo S, Mazzi S, Saporiti G, Chiroli S. Cost-effectiveness of ponatinib in chronic myeloid leukemia in Italy Valutazione di costo-efficacia di ponatinib nella terapia della leucemia mieloide cronica in Italia. Global and Regional Health Technology Assessment [Internet]. 2015;2(1):1–16. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611084980&from=export

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Medline via PubMed	("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Leukemia, Chronic Myelogenous" OR "Leukemia, Chronic Myeloid" OR Leukemia, Granulocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelocytic, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Myelogenous, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Chronic" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1 Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive" OR "Leukemia, Myeloid, Philadelphia-Positive" OR "Myelocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelocytic Leukemia" OR "Chronic Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Chronic Myelocytic" OR "Leukemias, Chronic Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias, Chronic" OR "Myelogenous Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myelogenous Leukemia" OR "Chronic Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemias, Chronic" OR "Myelogenous Leukemia, Ph1- Positive" OR "Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemia, Ph1 Positive" OR "Myelogenous Leukemias, Ph1-Positive" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemia" OR "Ph1-Positive Myelogenous Leukemias" OR "Leukemia, Chronic" OR "Chronic Myeloid Leukemia" OR "Chronic Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Myeloid" OR "Myeloid Leukemias, Chronic" OR "Myeloid Leukemia, Ph1-Positive" OR "Leukemia, Ph1- Positive Myeloid" OR "Leukemias, Ph1-Positive Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Ph1 Positive" OR "Myeloid Leukemias, Ph1-Positive" OR "Ph1- Positive Myeloid Leukemia" OR "Ph1-Positive Myeloid Leukemias" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive" OR "Leukemia, Philadelphia- Positive Myeloid" OR "Leukemias, Philadelphia-Positive Myeloid" OR "Myeloid Leukemia, Philadelphia-Positive" OR "Myeloid Leukemias, Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" OR "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemias" OR "Granulocytic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Granulocytic Leukemia" OR "Chronic Granulocytic Leukemias" OR "Granulocytic Leukemias, Chronic" OR "Leukemia, Chronic Granulocytic" OR "Leukemias, Chronic Granulocytic") AND ponatinib [Title/Abstract] OR iclusig [Title/Abstract] OR "AP24534" [Title/Abstract] OR "AP 24534" [Title/Abstract] OR ponatinib [Supplementary Concept] Filters: Full text, English, Portuguese, Spanish Sort by: Most Recent	620
Cochrane library	(Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive) AND “ponatinib” OR “iclusig” OR “AP24534” OR “AP 24534”	82
LILACS	(chronic myeloid leukemia) AND “ponatinib” OR “iclusig” OR “AP24534” OR “AP 24534”	0

Legenda: LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Apêndice 2. Estratégias de busca para cada base de dados na análise crítica.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	("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])	681
Embase*	#1 'chronic myeloid leukemia'/exp OR 'chronic myeloid leukemia' OR 'accelerated phase myeloid leukaemia'/exp OR 'accelerated phase myeloid leukaemia' OR 'accelerated phase myeloid leukemia'/exp OR 'accelerated phase myeloid leukemia' OR 'bcr-abl positive chronic myelogenous leukaemia'/exp OR 'bcr-abl positive chronic myelogenous leukaemia' OR 'bcr-abl positive chronic myelogenous leukemia'/exp OR 'bcr-abl positive chronic myelogenous leukemia' OR 'chronic granulocytic leukaemia'/exp OR 'chronic granulocytic leukaemia' OR 'chronic granulocytic leukemia'/exp OR 'chronic granulocytic leukemia' OR 'chronic leukaemia, myeloid'/exp OR 'chronic leukaemia, myeloid' OR 'chronic leukemia, myeloid'/exp OR 'chronic leukemia, myeloid' OR 'chronic myelocytic leukaemia'/exp OR 'chronic myelocytic leukaemia' OR 'chronic myelocytic leukemia'/exp OR 'chronic myelocytic leukemia' OR 'chronic myelogenous leukaemia'/exp OR 'chronic myelogenous leukaemia' OR 'chronic myelogenous leukemia'/exp OR 'chronic myelogenous leukemia' OR 'chronic myeloid leucemia'/exp OR 'chronic myeloid leucemia' OR 'chronic myeloid leukaemia'/exp OR 'chronic myeloid leukaemia' OR 'chronic myeloleukaemia'/exp OR 'chronic myeloleukaemia' OR 'chronic myeloleukemia'/exp OR 'chronic myeloleukemia' OR 'leukaemia, chronic granulocytic'/exp OR 'leukaemia, chronic granulocytic' OR 'leukaemia, chronic myeloid'/exp OR 'leukaemia, chronic myeloid' OR 'leukaemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive'/exp OR 'leukaemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive' OR 'leukaemia, myeloid, accelerated phase'/exp OR 'leukaemia, myeloid, accelerated phase' OR 'leukaemia, myeloid, chronic'/exp OR 'leukaemia, myeloid, chronic' OR 'leukemia, chronic granulocytic'/exp OR 'leukemia, chronic granulocytic' OR 'leukemia, chronic myeloid'/exp OR 'leukemia, chronic myeloid' OR 'leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive'/exp OR 'leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive' OR 'leukemia, myeloid, accelerated phase'/exp OR 'leukemia, myeloid, accelerated phase' OR 'leukemia, myeloid, chronic'/exp OR 'leukemia, myeloid, chronic' OR 'myeloid chronic leukaemia'/exp OR 'myeloid chronic leukaemia' OR 'myeloid chronic leukemia'/exp OR 'myeloid chronic leukemia' OR 'myeloid leukaemia, chronic'/exp OR 'myeloid leukaemia, chronic' OR 'myeloid leukemia, chronic'/exp OR 'myeloid leukemia, chronic' #2 'ponatinib'/exp OR 'ponatinib' OR 'ap 24534'/exp OR 'ap 24534' OR 'ap24534'/exp OR 'ap24534' OR 'iclusig'/exp OR 'iclusig' OR 'ponatinib hydrochloride'/exp OR 'ponatinib hydrochloride' #3 #1 AND #2 AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)	2.105
Total		**2.786**

Apêndice 3. Estudos excluídos na fase de elegibilidade.

Estudo	Justificativa
Breccia et al., 2018 (1)	Inclusão de estudo do mesmo grupo que incluiu maior número de pacientes (n=666). Considerando que todos os pacientes que receberam ponatinibe deveriam ser registrados na plataforma AIFA, haveria sobreposição de pacientes com a inclusão de ambos os estudos
Caocci et al. 2020 (2)	Estudo avalia mortalidade decorrente de eventos cardiovasculares induzidos por ITQ; resultados agregados; pacientes em diferentes linhas de tratamento, sendo que 50% receberam ITQ de segunda ou terceira geração em primeira linha
Caocci et al., 2019 (3)	Não está clara a linha de tratamento e motivo de troca
Cirmi et al., 2020 (4)	Estudo considera diferentes indicações para ITQ para além de LMC; não há diferenciação por linhas de tratamento.
Cortes et al., 2012 (5)	Estudo fase I
Chai-adisaksopha et al., 2015 (6)	Revisão sistemática desatualizada (2015) que inclui somente uma publicação em periódico científico, sendo os demais resumos de congresso (critério de exclusão)
Chan et al., 2020 (7)	Inclui pacientes pediátricos, para os quais o ponatinibe não tem registro
Douxfils et al., 2016 (8)	Revisão sistemática que inclui somente o estudo EPIC, que incluiu pacientes que utilizaram ponatinibe como primeira linha de tratamento
Etienne et al., 2021 (9)	Extensão PACE - pacientes franceses; correspondência
Facchi et al., 2018 (10)	Revisão sistemática com NMA que inclui somente um estudo com ponatinibe em que os pacientes estavam em primeira linha de tratamento
Fachi et al., 2019 (11)	Revisão sistemática com NMA que inclui somente um estudo com ponatinibe em que os pacientes estavam em primeira linha de tratamento
Haguet et al., 2017 (12)	Revisão sistemática que inclui somente o estudo EPIC, que incluiu pacientes que utilizaram ponatinibe como primeira linha de tratamento
Januzzi et al., 2022 (13)	Dados provenientes do PACE - adjudicação de EA por comitê independente; utilizado para informações complementares
Kantarjian et al., 2022 (14)	Análise agrupada de dois estudos com ponatinibe (EPIC e OPTIC) não proveniente de revisão sistemática
Lipton et al., 2015 (15)	Revisão sistemática que não contempla estudos observacionais mais recentes ou a publicação de 5 anos do PACE. Inclui estudos de fase 1 e resumos de congresso; utilizado para informações complementares
Mulas et al.,2021 (16)	Revisão sistemática que inclui somente o estudo EPIC, que incluiu pacientes que utilizaram ponatinibe como primeira linha de tratamento
Sanford et al., 2015 (17)	Carta ao editor
Santoro et al., 2019 (18)	Informações clínicas incompletas
Shacham-Abulafia et al., 2018 (19)	Inclui pacientes pediátricos, para os quais o ponatinibe não tem registro

Legenda: EA, evento adverso; ITQ, inibidor de tirosinoquinase; LMC, leucemia mieloide crônica; NMA, network meta-análise.

Referências dos estudos excluídos

1. Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Bonifacio M, Gangemi D, Sorà F, et al. Ponatinib as second-line treatment in chronic phase chronic myeloid leukemia patients in real-life practice. Ann Hematol [Internet]. 2018;97(9):1577–80. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621778329&from=export

2. Caocci G, Mulas O, Annunziata M, Luciano L, Abruzzese E, Bonifacio M, et al. Long-term mortality rate for cardiovascular disease in 656 chronic myeloid leukaemia patients treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors. Int J Cardiol [Internet]. 2020;301:163–6. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003701794&from=export

3. Caocci G, Mulas O, Bonifacio M, Abruzzese E, Galimberti S, Orlandi EM, 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 [Internet]. 2019;288:124–7. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001863772&from=export

4. Cirmi S, el Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: An analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). Cancers (Basel) [Internet]. 2020;12(4). Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004133043&from=export

5. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. New England Journal of Medicine [Internet]. 2012;367(22):2075–88. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L366127219&from=export

6. Chai-Adisaksopha C, Calvin D, Hillis CM. Pulmonary complications in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, a systematic review and meta-analysis. Blood [Internet]. 2015;126(23):4030. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72174720&from=export

7. Chan O, Talati C, Isenalumhe L, Shams S, Nodzon L, Fradley M, et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. Blood Adv [Internet]. 2020;4(3):530–8. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005379094&from=export

8. Douxfils J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2016 May;2(5):625–32.

9. Etienne G, Rea D, Coiteux V, Guerci-Bresler A, Huguet F, Legros L, 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 [Internet]. 2021;104. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011249347&from=export

10. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, Aguiar KS, Lenzi L, Figueiredo BC, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis. Eur J Cancer [Internet]. 2018;104:9–20. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001159843&from=export

11. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, Rotta I, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2019;85(10):2280–91. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628019749&from=export

12. Haguet H, Douxfils J, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2017;16(1):5–12. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613516028&from=export

13. Januzzi JL, Garasic JM, Kasner SE, McDonald V, Petrie MC, Seltzer J, et al. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee. J Hematol Oncol [Internet]. 2022;15(1). Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014671826&from=export

14. Kantarjian HM, Jabbour E, Deininger M, Abruzzese E, Apperley J, Cortes J, et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia. Am J Hematol [Internet]. 2022;97(11):1419–26. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2018817064&from=export

15. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S, 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 [Internet]. 2015;39(1):58–64. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L601149774&from=export

16. Mulas O, Caocci G, Mola B, la Nasa G. Arterial Hypertension and Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol [Internet]. 2021;12. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636149097&from=export

17. Sanford D, Kantarjtan 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 [Internet]. 2015;100(12):e494–5. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L607169248&from=export

18. Santoro M, Accurso V, Mancuso S, Contrino AD, Sardo M, Novo G, et al. Management of Ponatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia with Cardiovascular Risk Factors. Vol. 64, Chemotherapy. Switzerland; 2019. p. 205–9.

19. Shacham-Abulafia A, Raanani P, Lavie D, Volchek Y, Ram R, Helman I, et al. Real-life Experience With Ponatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Multicenter Observational Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2018;18(7):e295–301. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2000764000&from=export

Apêndice 4. Comparação entre estudos incluídos pelo demandante e pela parecerista.

Estudos incluídos pelo demandante	Análise pela parecerista		
	Inclusão	Exclusão	Justificativa para exclusão
Cortes et al., 2012	x		NA
Cortes et al., 2015	x		NA
Lipton et al., 2015	x		NA
Nicolini et al., 2015	x		NA
Sanford et al., 2015			Carta ao editor
Cortes et al., 2016		x	Resumo de Congresso
Breccia et al., 2018		x	Inclusão de estudo mais atual e com maior número de pacientes, publicado posteriormente à busca do demandante.
Cortes et al., 2017	x		NA
Tojo et al., 2017	x		
Heiblig et al., 2018	x		
Shacham-Abulafia et al., 2018		x	O estudo inclui pacientes pediátricos, para os quais não há aprovação em bula.
Caocci et al., 2019	X		
Devos et al., 2021	X		
Etienne et al., 2021		x	Publicação sob a forma de correspondência; os dados foram apresentados como informações adicionais.
Cortes et al., 2021	x		
Januzzi et al., 2022		x	Análise post hoc de estudo já incluído; os dados foram apresentados como informações adicionais.

Legenda: NA: não se aplica.

Apêndice 5. Características dos estudos incluídos pela parecerista.

Estudo (NCT)	Publicação	Desenho de estudo	Período de recrutamento	Amostra	Intervenções	Linha de tratamento	Desfechos	*Follow-up*	Financiamento
Estudos de intervenção									
PACE NCT01207440	Cortes et al., 2013	Estudo de intervenção fase 2, multicêntrico, aberto e de braço único	Setembro de 2010 a outubro de 2011	449 pacientes com LMC (qualquer fase) ou LLA Ph+, com ou sem mutação T315I, previamente tratados com ITQ e resistentes ou com intolerância a dasatinibe ou nilotinibe	Ponatinibe 45 mg 1x/dia, com possibilidade de redução de dose	A partir da segunda linha de tratamento (desconsiderando-se ITQ sem registro em agências regulatórias)	Primários: LMC-FC: RCM LMC-FA ou CB e LLA Ph+: RHM Secundários: LMC-FC: resposta hematológica completa LMC-FA ou CB e LLA Ph+: resposta citogenética completa ou parcial e RCM Todos os diagnósticos: MMR, tempo para resposta, duração da resposta, SLP, SG e segurança	12 meses	Ariad Pharmaceuticals Inc.
	Cortes et al., 2018							60 meses	

Estudo (NCT)	Publicação	Desenho de estudo	Período de recrutamento	Amostra	Intervenções	Linha de tratamento	Desfechos	*Follow-up*	Financiamento
NCT 01667133	Tojo et al., 2017	Estudo de intervenção fase 1/2, multicêntrico, aberto e de braço único	Agosto de 2012 a setembro de 2013	35 pacientes japoneses com LMC (qualquer fase) previamente tratados e resistentes ou com intolerância a dasatinibe ou nilotinibe ou pacientes com LLA Ph+ previamente tratados e resistentes a um ou mais ITQ	Ponatinibe 1x/dia em ciclos de 28 dias, com possibilidade de ajuste de dose	A partir da segunda linha de tratamento	Primários LMC-CP: RCM LMC-FA, LMC-CB e LLA Ph+: RHM Secundários LMC-FC: resposta hematológica completa, RCM confirmada e RMM LMC-FA, LMC-CB ou LLA Ph+: RCC, RCP, RCM confirmada Todos os diagnósticos: Tempo para resposta, duração de resposta, SLP e SG	12 meses	Ariad Pharmaceuticals Inc.
NCT02467270	Cortes et al., 2021	ECR fase 2, multicêntrico, aberto de estratégia de redução de dose	Agosto de 2015 a maio de 2019	283 pacientes adultos com LMC-FC resistentes ou intolerantes a pelo menos 2 ITQ prévias ou com mutação T315I	Ponatinibe 45 mg, 30 mg ou 15 mg com ajuste de dose de acordo com reposta e toxicidade	A partir da terceira linha de tratamento	Primário: ≤1% BRC-ABL1IS Secundários: Taxas de resposta molecular, citogenética e hematológica, SLP, SG, segurança (taxa de EA, EA grave, descontinuação por EA, redução de dose e interrupção de dose)	12 meses	Takeda Pharmaceutical Company LTD
Estudo observacional de braço único									

Estudo (NCT)	Publicação	Desenho de estudo	Período de recrutamento	Amostra	Intervenções	Linha de tratamento	Desfechos	*Follow-up*	Financiamento
NR	Heiblig et al., 2018	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico, de braço único	Maio de 2013 a janeiro de 2014	62 pacientes adultos franceses com LMC BCR-ABL+ em diferentes fases resistentes ou intolerantes a 2 ou 3 ITQ prévias ou com mutação T315I	Ponatinibe	A partir da terceira linha de tratamento	Primários: SG MMR em pacientes com LMC-FC RHM em pacientes com LMC FA ou CB Secundários: Resposta clínica (RHC, RCM ou RCC), segurança	36 meses	NR
NCT03678454	Devos et al., 2021	Estudo observacional prospectivo, multicêntrico de braço único	Março de 2016 a março de 2019	50 pacientes adultos belgas com LMC (qualquer fase, n=33) ou LLA Ph+ (n=17) em uso de ponatinibe de acordo com as indicações em bula	Ponatinibe	A partir da segunda linha de tratamento	Desfechos do tratamento e segurança	36 meses	Incyte Biosciences Benelux BV
NR	Caocci et al., 2019	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico, de braço único	Janeiro de 2012 a dezembro de 2017	85 pacientes adultos italianos com LMC tratados com ponatinibe fora do contexto de ensaios clínicos	Ponatinibe	A partir da segunda linha de tratamento	Primário: Taxa de incidência de eventos arteriais oclusivos e associação com avaliação de risco e fatores de risco cardiovasculares Secundário: Efetividade de profilaxia e controle de complicações de eventos arteriais oclusivos	76 meses	Nenhum

Estudo (NCT)	Publicação	Desenho de estudo	Período de recrutamento	Amostra	Intervenções	Linha de tratamento	Desfechos	*Follow-up*	Financiamento
NR	Sacha et al., 2022	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico, de braço único	Março de 2016 a dezembro de 2019	43 pacientes adultos poloneses com LMC (qualquer fase), incluindo aqueles com mutação T315I resistentes ou intolerantes a ITQ de primeira ou segunda gerações	Ponatinibe	A partir da segunda linha de tratamento	Resposta molecular, SLP, SG, eventos adversos cardiovasculares	Até 35,4 meses	Angelini Pharma
NR	Breccia et al., 2022	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico, de braço único	Fevereiro de 2015 a dezembro de 2020	666 pacientes adultos italianos com LMC (qualquer fase) que receberam ponatinibe fora do contexto de ensaios clínicos	Ponatinibe	A partir da segunda linha de tratamento	Resposta ao tratamento e segurança	14,4 meses	Italian Medicines Agency
Estudo observacional com comparador									
NR	Nicolini et al., 2017	Comparação de duas coortes retrospectivas/ análise post hoc do estudo PACE	Ponatinibe: setembro de 2010 a outubro de 2010 Allo-SCT: 2000 a 2010	184 pacientes adultos com LMC em qualquer fase e mutação T315I e resistência a ITQ	Ponatinibe 1x/dia em ciclos de 28 dias, com possibilidade de ajuste de dose Allo-SCT	NR	SG	NR	Ariad Pharmaceuticals Inc.
NR	Jabbour et al., 2023	Comparação de duas coortes retrospectivas/ análise post hoc do estudo PACE	Junho de 2005 a julho de 2019	354 pacientes com LMC em terceira linha de tratamento, em qualquer fase da doença	Ponatinibe ITQ 2ª G (dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe)	3ª linha	Resposta ao tratamento, SLP e SG	Ponatinibe: 36 meses ITQ 2ª G: 46 meses	Takeda Oncology

Legenda: allo-SCT, transplante de medula alogênico; CCyR, resposta citogenética completa; EA, evento adverso; ITQ, inibidor de tirosina quinase; ITQ 2ª G, inibidor de tirosina quinase de segunda geração; LLA PH+, leucemia linfoide aguda cromossomo Philadelphia positivo; LMC, leucemia mieloide crônica; LMC-CB, leucemia mieloide crônica em crise blástica; LMC-FC, leucemia mieloide crônica em fase crônica; LMC-FA, leucemia mieloide crônica em fase acelerada; RCC, resposta citogenética completa; RCM, resposta citogenética maior; RCP, resposta citogenética parcial; RHM, resposta hematológica maior; RM, resposta molecular; RMM, resposta molecular maior SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão.

Apêndice 6. Características da população dos estudos incluídos pela parecerista.

Estudo (NCT)	Publicação	Fase de LMC n (%)	Sexo (M) n (%)	Idade mediana (variação)	Resistência a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Intolerância a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Resistência e intolerância a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Duração de tratamento com ITQs aprovados mediana (variação)	Duração de tratamento com ponatinibe mediana (variação), meses	Tempo de acompanhamento mediana (variação), meses	Dose de ponatinibe mediana (variação), mg/d
Estudos de intervenção											
PACE* NCT01207440	Cortes et al., 2013	LMC-FC: 270 (64,7) LMC-FA: 85 (20,4) LMC-CB: 62 (14,9)	NR	LMC-FC: 60 (18-94) LMC-FA: 60 (23-82) LMC-CB: 53 (18-74)	LMC-FC: 215 (80) LMC-FA: 74 (87) LMC-CB: 59 (95)	LMC-FC: 39 (14) LMC-FA: 6 (7) LMC-CB: 2 (3)	LMC-FC: 52 (19) LMC-FA: 11 (13) LMC-CB: 13 (21)	LMC-FC: 5,4 (0,4-13,3) LMC-FA: 5,1 (0,3-12,1) LMC-CB: 2,0 (0,1-11,6)	12,8 (0,03-24,8)	LMC-FC: 15 (0,1-25) LMC-FA: 16 (3,6-25) LMC-CB: 6,0 (0,1-21)	LMC-FC: 30 (3-45) LMC-FA: 31 (5-45) LMC-CB: 42 (15-47)
	Cortes et al., 2018								LMC-FC: 32,1 (0,1-73,0) LMC-FA: 19,4 (0,5-71,3) LMC-CB: 2,9 (0,03-59,1)	LMC-FC: 56,8 (0,1-73,1) LMC-FA: 32,3 (3,6-71,8) LMC-CB: 6,2 (0,1-66,4)	LMC-FC: 27,2 (5-45) LMC-FA: 33,1 (6-45) LMC-CB: ND
NCT 01667133	Tojo et al., 2017	LMC-FC: 17 (48,6) Fase avançada** 18 (51,4)	LMC-FC: 11 (65) Fase avançada** 9 (50)	LMC-FC: 62 (33-75) Fase avançada** 60 (30-77)	LMC-FC: 11 (65) Fase avançada** 13 (72)	LMC-FC: 4 (24) Fase avançada** 2 (11)	LMC-FC: 2 (12) Fase avançada** 3 (17)	NR	LMC-FC: 15,1 (2,3 - 27,1) Fase avançada**: 3,7 (0,1 - 26,8)	14,9 (0,3 - 27,2)	LMC-FC: 31 (9 - 45) Fase avançada**: 41 (19 - 45)

Estudo (NCT)	Publicação	Fase de LMC n (%)	Sexo (M) n (%)	Idade mediana (variação)	Resistência a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Intolerância a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Resistência e intolerância a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Duração de tratamento com ITQs aprovados mediana (variação)	Duração de tratamento com ponatinibe mediana (variação), meses	Tempo de acompanhamento mediana (variação), meses	Dose de ponatinibe mediana (variação), mg/d
NCT02467270	Cortes et al., 2021	LMC-FC 100%	45 mg: 50 (53%) 30 mg: 38 (40%) 15 mg: 53 (56%)	45 mg: 46 (19-81) 30 mg: 51 (21-77) 15 mg: 49 (18-81)	Resistência a **ITQ:** 45mg: 92 (98%) 30 mg: 94 (100%) 15 mg: 94 (100%)	NR	NR	NR	Exposição > 12 meses: n=104/282 (72,5%) Exposição > 24 meses 100/282 (35,5%)	32 (1-57)	45 mg: 27,7 (10,5-45,0) 30 mg: 23,0 (5,1-30,0) 15 mg: 14,7 (6,0-15,0)
Estudo observacional de braço único											
NA	Heiblig et al., 2018	LMC-FC: 48 (77,4) LMC-FA: 6 (9,7) LMC-CB: 8 (12,9)	LMC-FC: 24 (50) LMC-FA: 3 (50) LMC-CB: 4 (50)	LMC-FC: 47,6 (17,8-76,2) LMC-FA: 53,5 (18-75,2) LMC-CB: 53,3 (22,7-70,1)	LMC-FC: 34 (71%) LMC-FA ou CB: NR	LMC-FC: 11 (23%) LMC-FA ou CB: NR	LMC-FC: 3 (6%) LMC-FA ou CB: NR	NR	LMC-FC: 19 (0,13-41,8) LMC-FA ou CB: NR	LMC-FC: 26,5 (2-42) LMC-FA ou CB: NR	NR
NCT03678454	Devos et al., 2021*	LMC-FC: 30 (91) LMC-FA: 1 (3) LMC-CB 2 (6)	21 (64)	58 (19-83)	15 (45,5)	14 (42)	NR	NR	380 dias (15-2777)	449 dias (15-2777)	NR
NR	Caocci et al., 2019	NR	47 (55)	NR	69 (81,1)	16 (18,9)	NR	NR	28 (3-69)	6,3 anos (0,8-25,9)	NR

Estudo (NCT)	Publicação	Fase de LMC n (%)	Sexo (M) n (%)	Idade mediana (variação)	Resistência a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Intolerância a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Resistência e intolerância a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Duração de tratamento com ITQs aprovados mediana (variação)	Duração de tratamento com ponatinibe mediana (variação), meses	Tempo de acompanhamento mediana (variação), meses	Dose de ponatinibe mediana (variação), mg/d
NR	Sacha et al., 2022	LMC-FC: 23 (53,5) LMC-FA: 3 (7) LMC-CB 17 (39,5)	LMC-FC: 9 (39) LMC-FA: 1 (33) LMC-CB 14 (82)	LMC-FC: 57 (34-76) LMC-FA: 26 (19-70) LMC-CB 44 (20-65)	35 (81,8)	NR	NR	NR	LMC-FC: 19,5 (1,0-35,4) LMC-FA: 31,7 (31-34,1) LMC-CB 4,6 (1,0-25,3)	11,4 (0,23-35,4)	NR
NR	Breccia et al., 2022	LMC-FC: 515 (77,3) LMC-FA: 50 (5,5) LMC-CB: 101 (15,2)	Total: 380 (57,1) LMC-FC: 297 (57,7) LMC-FA: 26 (52) LMC-CB: 57 (56,4)	Total: 58,7 (45,0-68,6) LMC-FC: 58,0 (44,8-67,8) LMC-FA: 59,0 (47,0-70,5) LMC-CB: 61,4 (19,1-2,6)	NR	NR	NR	NR	NR	Total: 14,4 meses (NR) LMC-FC: 18 meses (NR) LMC-FA ou CB: 5,9 meses (NR)	NR
Estudo observacional com comparador											

Estudo (NCT)	Publicação	Fase de LMC n (%)	Sexo (M) n (%)	Idade mediana (variação)	Resistência a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Intolerância a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Resistência e intolerância a dasatinibe ou nilotinibe n (%)	Duração de tratamento com ITQs aprovados mediana (variação)	Duração de tratamento com ponatinibe mediana (variação), meses	Tempo de acompanhamento mediana (variação), meses	Dose de ponatinibe mediana (variação), mg/d
NR	Nicolini et al., 2017*	LMC-FC PONA = 64 ALLO-SCT = 26 LMC-FA: PONA = 18 ALLO-SCT = 8 LMC-CB PONA = 24 ALLO-SCT = 17	LMC-FC PONA = 48 (75) ALLO-SCT = 21 (81) LMC-FA: PONA = 11 (61) ALLO-SCT = 6 (75) LMC-CB PONA = 12 (50) ALLO-SCT = 13 (76)	LMC-FC PONA = 52 (43-66) ALLO-SCT = 48 (40-58) LMC-FA: PONA = 54 (44-70) ALLO-SCT = 48 (34-57) LMC-CB PONA = 45 (31-63) ALLO-SCT = 43 (34-58)	NR	NR	NR	NR	LMC-FC PONA: 33 [8-44] ALLO-SCT: NR LMC-FA PONA: 25 (6-43) ALLO-SCT: NR LMC-CB PONA: 2 (1-6) ALLO-SCT: NR	LMC-FC PONA = 42 (22-46) ALLO-SCT = 24 (5-52) LMC-FA: PONA = 30 (8-43) ALLO-SCT = 45 (11-59) LMC-CB PONA = 7 (3-11) ALLO-SCT = 11 (6-29)	NR
NR	Jabbour et al., 2023	NR	Pré pareamento PONA = 46 (42) ITQ 2ª G = 82 (47) Propensity score: PONA= 49 (49) ITQ 2ª G = 41 (40)	Pré pareamento PONA = 53 (18–87) ITQ 2ª G = 54 (22–84) Propensity score: PONA= 52 (28–87) ITQ 2ª G = 49 (22–84)	NR	NR	NR	NR	NR	Ponatinibe: 36 (0,9 - 145,4 months) ITQ 2ª G: 46 (0,3 – 174,8)	NR

*Somente os dados para LMC foram extraídos, considerando a população para a qual foi feita a solicitação de incorporação; **Dados agrupados para pacientes com LMC-FA, LMC-CB e LLA Ph+

Legenda: ALLO-SCT, transplante de medula alogênico; ITQ, inibidor de tirosina quinase; ITQ 2ª G, inibidor de tirosina quinasede segunda geracao; LLA PH+, leucemia linfoide aguda cromossomo Philadelphia positivo; LMC, leucemia mieloide crônica; LMC-CB, leucemia mieloide crônica em crise blástica; LMC-FC, leucemia mieloide crônica em fase crônica; LMC-FA, leucemia mieloide crônica em fase acelerada; NR, não reportado; PONA, ponatinibe.