

Brasília, DF | Dezembro de 2024

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 960

**Ponatinibe** no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração

2024 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do Relatório**

Annemeri Livinalli - COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Monitoramento do horizonte tecnológico**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Patente**

Munique Gonçalves Guimarães - COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Perspectiva do paciente**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

#### **Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública**

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – ISC/UFBA

Igor Myron

Mônica Nunes

Maurice de Torrenté

Jorge Iriart

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS  
Clementina Corah Lucas Prado - 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 nº 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. Avaliação da resposta terapêutica .....                                                                                                                                                                                             | 17 |
| <b>Quadro 2.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....                                                                                                                                                                            | 19 |
| <b>Quadro 3.</b> Preço da tecnologia proposta pelo demandante em 2024 .....                                                                                                                                                                   | 21 |
| <b>Quadro 4.</b> Preço da tecnologia proposta pelo demandante em 2022 .....                                                                                                                                                                   | 21 |
| <b>Quadro 5.</b> Elementos PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborado pelo demandante. ....                                                                                                                   | 22 |
| <b>Quadro 6.</b> Elementos PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pela Secretaria Executiva. ....                                                                                                         | 24 |
| <b>Quadro 7.</b> Resultados de eficácia/ efetividade dos estudos incluídos na busca da Secretaria-Executiva.....                                                                                                                              | 33 |
| <b>Quadro 8.</b> Resultados de segurança dos estudos incluídos na busca da Secretaria-Executiva. ....                                                                                                                                         | 40 |
| <b>Quadro 9.</b> Avaliação da qualidade da evidência do ponatinibe por meio do GRADE a partir de ECR. ....                                                                                                                                    | 50 |
| <b>Quadro 10.</b> Avaliação da qualidade da evidência do ponatinibe por meio do GRADE a partir de estudos de intervenção não randomizados.....                                                                                                | 52 |
| <b>Quadro 11.</b> Avaliação da qualidade da evidência da comparação ponatinibe vs. transplante de células-tronco alogênico por meio do GRADE.....                                                                                             | 54 |
| <b>Quadro 12.</b> Avaliação da qualidade da evidência da comparação ponatinibe vs. inibidores de tirosina-quinase de segunda geração por meio do GRADE. ....                                                                                  | 55 |
| <b>Quadro 13.</b> Características do estudo de avaliação econômica elaborado pela parecerista. ....                                                                                                                                           | 57 |
| <b>Quadro 14.</b> Parâmetros do modelo de impacto orçamentário elaborada pelo demandante e comentários da Secretaria Executiva. ....                                                                                                          | 64 |
| <b>Quadro 15.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com Leucemia Mieloide Crônica de fase crônica, acelerada ou blástica, que mostram resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe na 2ª linha de tratamento... | 70 |

LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Eventos arteriais oclusivos no estudo PACE..... 32

**Tabela 2.** Resultados da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante ..... 61

**Tabela 3.** Resultados da razão de custo-efetividade calculadas pelo demandante em 2022 e 2024 ..... 61

**Tabela 4.** Cálculo da população elegível ao uso de ponatinibe ..... 65

**Tabela 5.** Preço dos medicamentos inseridos na avaliação do impacto orçamentário..... 67

**Tabela 6.** *Market share* utilizado nos cálculos do impacto orçamentário ..... 67

**Tabela 7.** Perfil dos participantes na consulta pública nº 64/2024 ..... 74

**Tabela 8.** Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 64/2024 ..... 74

**Tabela 9.** Preço do medicamento ponatinibe com nova proposta de desconto ..... 85

LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. .... 24

**Figura 2.** Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pela Secretaria Executiva. .... 26

**Figura 3.** Risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática. .... 46

**Figura 4.** Risco de viés dos estudos de comparação indireta incluídos na revisão sistemática. .... 47

**Figura 5.** Avaliação crítica dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática. .... 47

**Figura 6.** Avaliação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante. .... 48

**Figura 7.** Diagrama de Markov do modelo econômico apresentado pelo demandante. .... 59

**Figura 8.** Gráfico de tornado resultante da análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante. .... 62

**Figura 9.** Gráfico de dispersão resultante da análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante. ... 62

**Figura 10.** Impacto orçamentário da incorporação de ponatinibe (cenário base)..... 68

**Figura 11.** Impacto orçamentário nos cenários alternativos 1 e 2. .... 68

**Figura 12.** Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 64/2024..... 82

**Figura 13.** Impacto orçamentário nos cenários alternativos 1 e 2. .... 86

## SUMÁRIO

|                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>                                                         | <b>8</b>  |
| <b>2. CONFLITO DE INTERESSES .....</b>                                              | <b>9</b>  |
| <b>3. RESUMO EXECUTIVO .....</b>                                                    | <b>10</b> |
| <b>4. INTRODUÇÃO.....</b>                                                           | <b>13</b> |
| 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....                            | 13        |
| 4.2. Diagnóstico .....                                                              | 14        |
| 4.3. Tratamento recomendado .....                                                   | 16        |
| <b>5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....</b>                                          | <b>19</b> |
| 5.1. Informações gerais.....                                                        | 19        |
| 5.2. Preço proposto da tecnologia .....                                             | 21        |
| <b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....</b>                                                  | <b>22</b> |
| 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante .....                                  | 22        |
| 6.2. Busca e seleção de estudos realizada pela Secretaria Executiva .....           | 24        |
| 6.3. Detalhamento dos estudos.....                                                  | 26        |
| 6.3.1. Síntese dos dados conduzida pelo demandante .....                            | 27        |
| 6.3.2. Síntese dos resultados da Secretaria Executiva .....                         | 27        |
| 6.3.3 Estudos adicionais .....                                                      | 32        |
| 6.4. Efeitos da tecnologia .....                                                    | 44        |
| 6.4.1. Efeitos desejáveis da tecnologia .....                                       | 44        |
| 6.4.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia .....                                     | 45        |
| 6.5. Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante.....             | 46        |
| 6.6 Risco de viés dos estudos de acordo com análise da parecerista.....             | 46        |
| 6.6. Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante .....          | 48        |
| 6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com a Secretaria Executiva ..... | 48        |
| 6.7. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....                           | 56        |
| <b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....</b>                                                | <b>57</b> |
| 7.1. Avaliação econômica.....                                                       | 57        |
| 7.1.1. Apresentação do modelo de avaliação econômica .....                          | 57        |
| 7.1.2. Custos .....                                                                 | 60        |
| 7.1.3. Análises de sensibilidade.....                                               | 60        |
| 7.1.4. Resultados da avaliação econômica – demandante .....                         | 61        |
| 7.1.5. Análise de sensibilidade da avaliação econômica – demandante .....           | 61        |
| 7.1.6. Limitações .....                                                             | 63        |

|                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 7.1.7. Apresentação do modelo de impacto orçamentário .....                                        | 64        |
| 7.1.8 População .....                                                                              | 65        |
| 7.1.9 Preços .....                                                                                 | 67        |
| 7.2.0 Market share .....                                                                           | 67        |
| 7.2.1 Resultados do estudo do impacto orçamentário e análise de sensibilidade – demandante .....   | 68        |
| <b>8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....</b>                                             | <b>69</b> |
| <b>9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....</b>                                              | <b>69</b> |
| <b>10. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....</b>                                                           | <b>71</b> |
| <b>11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                                               | <b>72</b> |
| <b>12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....</b>                                                 | <b>73</b> |
| <b>13. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA.....</b>                                                  | <b>73</b> |
| 13.1 Avaliação quantitativa .....                                                                  | 74        |
| 13.1.1 Contribuições para o tópico evidências científicas .....                                    | 75        |
| 13.1.2 Contribuições para o tópico avaliação econômica .....                                       | 76        |
| 13.2 Avaliação qualitativa .....                                                                   | 77        |
| 13.2.1 Experiência com a tecnologia em avaliação .....                                             | 79        |
| 13.2.2 Experiência com outras tecnologias .....                                                    | 82        |
| 13.2.3 Considerações finais .....                                                                  | 84        |
| 13.3 Informações adicionais pós consulta pública .....                                             | 85        |
| <b>14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....</b>                                                     | <b>86</b> |
| <b>15. DECISÃO.....</b>                                                                            | <b>87</b> |
| <b>16. REFERÊNCIAS.....</b>                                                                        | <b>88</b> |
| <b>17. APÊNDICES.....</b>                                                                          | <b>95</b> |
| Apêndice 1. Patente .....                                                                          | 95        |
| Apêndice 2. Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante. ....           | 97        |
| Apêndice 3. Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pela Secretaria Executiva. .... | 99        |
| Apêndice 4. Estudos excluídos na fase de elegibilidade. ....                                       | 101       |

## 1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Pint Pharma sobre a eficácia, segurança, custo e impacto orçamentário da incorporação de ponatinibe como tratamento de pacientes que são resistentes e/ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Trata-se de uma ressubmissão do pedido de incorporação. Em dezembro de 2022, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) submeteu o pedido de incorporação desta mesma tecnologia, a qual teve recomendação desfavorável emitida pelos membros da Conitec em outubro de 2023.

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ponatinibe (Iclusig®)

**Indicação:** Pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) de fase crônica, acelerada ou blástica que são resistentes ou intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado. Também é indicado para pacientes com LMC com mutação T315I.

**Demandante:** Pint Pharma

**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 onco-proteína denominada BCR-ABL é uma tirosina quinase que promove o crescimento e a replicação celular, influenciando a leucemogênese. No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da LMC em adultos publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, o imatinibe é indicado como o tratamento de 1ª linha. 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 médico. 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 10 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, pacientes em terceira linha de tratamento que receberam ponatinibe comparado ao grupo que recebeu ITQ 2ª geração tiveram melhor resultado de SLP (83% vs. 59%) e de SG (87% vs. 83%), respectivamente. 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\$ 288.287,38/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 59 a 618 pacientes ao longo de cinco anos. O cenário de referência considerou a utilização de dasatinibe e nilotinibe, cada um ocupando 50% do mercado. No cenário base, o *market share* do ponatinibe variou de 10% a 40% e o valor incremental no impacto orçamentário em cinco anos foi de aproximadamente R\$ 29,8 milhões com a incorporação do ponatinibe com PMVG 18% e menor valor das compras públicas de dasatinibe e nilotinibe. Nos cenários alternativos com *market share* variando de 20% a 50% ou de 5% a 30%, os gastos incrementais seriam de aproximadamente R\$ 43,6 milhões e R\$ 17,6 milhões, respectivamente.

**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), *Canada's Drug Agency* (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 selecionadas três tecnologias potenciais para o tratamento de adultos com Leucemia Mieloide Crônica em fase crônica, acelerada ou blástica, que mostram resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe na 2ª linha de tratamento. São elas: asciminibe (inibidor de proteína Bcr e inibidor de tirosina quinase Abl), bosutinibe (inibidor de tirosina quinase Abl e Src), olverembatinibe (Inibidor de proteína Bcr e inibidor de tirosina quinase Abl e Kit). O asciminibe e o bosutinibe já possuem registro sanitário nas agências Anvisa, EMA e FDA e ambos são recomendados pelo NICE e CADTH.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 46/2024 foi aberta durante o período de 7/6/2024 a 17/6/2024 e houve 38 inscritos. O participante descreveu a sua experiência com o uso de ponatinibe para tratamento de LMC. Relatou que foi diagnosticado com LMC em 2016, fez uso de imatinibe, dasatinibe e de nilotinibe e não obteve respostas terapêuticas satisfatórias. Desde 2018, começou a utilizar o ponatinibe e o medicamento apresentou resultados positivos no controle da doença. Além disso, afirmou que, na sua experiência com a tecnologia avaliada, o evento adverso observado foi a redução dos níveis de fertilidade.

**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. Na comparação entre transplante de células tronco e ponatinibe, a SG em 24 e 48 meses foi maior em pacientes em FC e 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 ponatinibe resultou em melhor SLP e SG. Os eventos adversos mais frequentes foram pele seca, *rash*, constipação, dor abdominal, hipertensão, neutropenia, trombocitopenia e anemia. No caso base da análise de custo-efetividade, o ponatinibe resultou em incrementos de recursos com valor de ICER acima do limiar de custo-efetividade. Na AIO os incrementos variaram de R\$ 29,8 milhões a R\$ 43,6 milhões, conforme variação no *market share*.

**Recomendação Preliminar da Conitec:** Os membros presentes do Comitê de Medicamentos na 133ª Reunião Ordinária da Conitec, em 04/09/2024, recomendaram, por maioria simples, que a matéria fosse encaminhada à consulta pública com parecer preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração. Para esta decisão os membros consideraram a ausência de novas evidências e o que o novo preço ofertado com desconto não resultou em valores de custo-efetividade e impacto orçamentário que justificassem a mudança na recomendação feita em 2023.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 64 foi realizada entre os dias 07 e 29 de outubro de 2024, recebendo o total de 215 contribuições válidas, das quais 213 (99,1%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS. Os participantes da consulta pública destacaram, como argumento para a incorporação do medicamento no SUS, a garantia do direito à saúde e ao acesso a uma opção terapêutica com efetividade comprovada, capaz de impactar positivamente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, salientaram que essa incorporação pode possibilitar um prognóstico mais favorável, incluindo o adiamento da necessidade de Transplante de Medula Óssea (TMO). Aqueles que tiveram experiência com o medicamento informaram remissão da doença, resposta duradoura e aumento da sobrevida, destacando o seu uso como opção terapêutica para pacientes com intolerância ou resistência aos inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração e para os pacientes portadores de mutação T315i. Também informam eventos adversos pelo seu uso, sobretudo toxicidade hematológica e eventos cardiovasculares. Os participantes profissionais de saúde destacaram os pontos

positivos dos estudos já incluídos. Um estudo de farmacovigilância publicado em agosto de 2024 foi acrescentado. A gerência de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária enviou relatório de notificação de reações adversas no Brasil no período de 2021 a 2024. A empresa PintPharma enviou relatório de avaliação benefício-risco referente a 12 meses de notificações. Não foram recebidas contribuições adicionais para a avaliação econômica ou análise do impacto orçamentário.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11/12/2024, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Na 136ª reunião ordinária da CONITEC (retorno da Consulta Pública) realizada no dia 04/12/2024 a empresa Pint Pharma apresentou uma nova proposta de desconto. A pedido dos membros do comitê, foi solicitado por meio de ofício a formalização da proposta para recalcular a avaliação econômica e impacto orçamentário. A empresa propôs o desconto de 62% sobre o PMVG 18% para a apresentação de 15 mg e 50% para a apresentação de 45 mg. A decisão para incorporação se baseou na discussão sobre a ausência de uma alternativa terapêutica para a 3ª linha de tratamento, a qual considerou as limitações dos estudos clínicos, a incerteza sobre a magnitude de efeito, a probabilidade de que o medicamento seja eficaz e seguro com base nas experiências clínicas dos especialistas e relatórios de farmacovigilância, e a eficiência econômica gerada com o desconto ofertado pela empresa. Para a incorporação a CONITEC considerou que o desconto ofertado será aplicado independentemente do modelo de compra. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 957/2024.

**Decisão:** 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 aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União número 23, seção 1, página 59, em 03 de fevereiro de 2025.

**Compêndio econômico:**

| Compêndio Econômico                    |                                                                                                                                                            |                  |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Apresentação                           | Comprimido 15 mg                                                                                                                                           | Comprimido 45 mg |
| Preço CMED*                            | R\$ 11.761,51                                                                                                                                              | R\$ 26.540,42    |
| Preço final proposto para incorporação | R\$ 4.423,50                                                                                                                                               | R\$ 13.270,20    |
| Desconto sobre o preço CMED*           | 62,39%                                                                                                                                                     | 50,0%            |
| Custo anual do tratamento por paciente | R\$ 161.454,00                                                                                                                                             | R\$ 161.454,00   |
| RCEI final                             | ---                                                                                                                                                        | R\$ 143.962,15   |
| População estimada                     | 59 no 1º ano e 618 no 5º ano                                                                                                                               |                  |
| Impacto Orçamentário                   | R\$ 1.864.455,25 no 1º ano e R\$ 33.727.095,59 em 5 anos (20% do <i>market share</i> no 1º ano com crescimento anual de 5% a 10%, atingindo 50% no 5º ano) |                  |

\*PMVG 18%

## 4. INTRODUÇÃO

### 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 Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), tanto na forma autóloga (para o controle temporário da doença), quanto alogênica (esse último 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). No início de 2001, com o registro do imatinibe (inibidor de tirosina quinase (ITQs)), o tratamento da LMC mudou drasticamente, atingindo cifras de longevidade semelhante à população geral (6).

## Epidemiologia

A Associação Americana do Câncer (*The American Cancer Society*) estimou que em 2021 cerca de 9.110 novos casos de LMC seriam diagnosticados nos Estados Unidos da América (EUA), sendo 5.150 em homens e 3.960 em mulheres, e cerca de 1.220 pessoas iriam 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 Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de casos novos de leucemia esperados para cada ano do triênio 2023 a 2025 é de cerca de 6.250 casos em homens e de 5.290 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 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. Em relação à mortalidade, em 2020, ocorreram no Brasil 6.738 óbitos por leucemia (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

A maioria 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 predominância de granulócitos e, ocasionalmente, trombocitose. 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, pode ser necessário o aspirado de medula (ou biópsia) 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):

- **Fase crônica:** leucocitose ( $12-1.000 \times 10^9/L$ , com mediana de  $100 \times 10^9/L$ ); 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  $1.000 \times 10^9/L$  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  $\geq 10\%$  podem indicar progressão da doença. Os megacariócitos podem 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).
- **Fase acelerada:** aumento persistente da leucocitose ( $>10 \times 10^9/L$ ) e/ou de esplenomegalia não responsiva à terapia, falta de resposta ao tratamento; persistência de trombocitose acima de  $1.000 \times 10^9$  plaquetas/L ou a trombocitopenia abaixo de  $100 \times 10^9/L$ ; 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).
- **Crise blástica:** blastos  $\geq 20\%$  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, para a escolha do medicamento deve-se considerar a fase e a evolução da doença, os critérios objetivos de segurança, eficácia e efetividade, a finalidade do tratamento e o(s) medicamento(s) previamente utilizado(s) (1). A seguir, será apresentado o tratamento preconizado no PCDT publicado em 2021.

Apesar da disponibilidade dos inibidores de tirosina quinase (ITQ), o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico continua a ser uma alternativa terapêutica com chances de cura, sendo mandatória em alguns casos(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-Fase Crônica**

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 do medicamento, pode-se utilizar dasatinibe ou nilotinibe. Caso haja falha terapêutica ou toxicidade intolerável 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 (1).

#### **Tratamento da LMC-Fase acelerada ou crise blástica**

O tratamento da LMC em fase acelerada ou 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, 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 TCTH alogênico é potencialmente curativo em FA ou CB.

### 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. 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 Quadro 1.

Quadro 1. Avaliação da resposta terapêutica

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

Ph: cromossomo Philadelphia; AAC/Ph+ ou -: alterações adicionais em células com cromossomo Ph+ ou -; IS: BCR-ABL na escala internacional. BCR: gene *breaking 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

\*Um ou dois; \*\*em dois exames consecutivos, dos quais um é ≥ 1%.

Fonte: Brasil, 2021 (1)

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 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 (13,23). Para pacientes com risco intermediário ou alto, a NCCN recomenda 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 obtidas da bula do ponatinibe, disponível no site da Anvisa (24).

O ponatinibe é um potente inibidor pan BCR-ABL com elementos estruturais que permitem a ligação de elevada afinidade ao BCR-ABL nativo e a formas mutantes de ABL quinase. O ponatinibe inibe a atividade da tirosina quinase do ABL e do mutante T315I de ABL.

**Quadro 2.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo</b>                               | Medicamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Princípio ativo</b>                    | Ponatinibe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nome comercial*</b>                    | Iclusig®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apresentação</b>                       | Comprimidos revestidos com 15 mg e 45 mg de ponatinibe em embalagens contendo 30 comprimidos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Detentor do registro*</b>              | PINT PHARMA PRODUTOS MÉDICO-HOSPITALARES E FARMACÊUTICOS LTDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Fabricante</b>                         | PATHEON INC (Canadá)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | Iclusig® é indicado em adultos com: <ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• 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.</li></ul> |
| <b>Indicação proposta</b>                 | Tratamento de pacientes com LMC após falha ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe (ITQ – Inibidores de tirosina-quinase de segunda geração).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | 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). Considerar a redução da dose para 15 mg em pacientes na fase crônica e que tenham obtido resposta citogenética maior.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Patente</b>                            | PI0621098 (produto; vigência prevista até 22/12/2026)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

\*Para mais informações, consultar o apêndice 1.

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):

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

Como se trata de uma ressubmissão, abaixo são apresentados os valores da proposta do demandante (**Quadro 3**) e os valores propostos na submissão de 2022 (**Quadro 4**). Cabe ressaltar que o preço proposto em 2022 correspondia ao valor de PMVG 0%, sem desconto, e que o valor proposto para 2024, corresponde ao valor de PMVG 18% aplicado o desconto de aproximadamente 33% oferecido pela empresa.

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante em 2024

| Apresentação                                 | Preço proposto pelo demandante           | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>1</sup> | Preço unitário praticado em compras públicas (SIASG) <sup>2</sup> |
|----------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Comprimido de 15 mg caixa com 30 comprimidos | R\$ 7.878,52<br>(R\$ 262,62/comprimido)  | R\$ 11.761,51<br>(R\$ 392,05/comprimido)                 | R\$ 283,51                                                        |
| Comprimido de 45 mg caixa com 30 comprimidos | R\$ 17.778,27<br>(R\$ 592,61/comprimido) | R\$ 26.540,42<br>(R\$ 884,68/comprimido)                 | ---                                                               |

<sup>1</sup> 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 09/07/2024;

<sup>2</sup> Para a consulta foi considerado o período de compras registradas no Banco de Preços em Saúde, incluindo SIASG, realizadas entre janeiro de 2023 e julho de 2024. A busca foi realizada em julho de 2024. Não foi localizada nenhuma compra neste período para a apresentação de 45 mg.

Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante em 2022

| Apresentação                  | Preço proposto pelo demandante (PMVG 0%) <sup>1</sup> |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Comprimido de 15 mg (unidade) | R\$ 7.594,20<br>(R\$ 253,14/comprimido)               |
| Comprimido de 45 mg (unidade) | R\$ 17.136,30<br>(R\$ 571,21/comprimido)              |

<sup>1</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em agosto de 2022.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Pint Pharma sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de ponatinibe (Iclusig®), para o tratamento de pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica em que houve falha ou intolerância aos inibidores de tirosina-quinase de segunda geração, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Trata-se de uma ressubmissão do pedido de incorporação. Em dezembro de 2022, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) submeteu o pedido de incorporação desta mesma tecnologia, a qual teve recomendação desfavorável emitida pelos membros da Conitec em outubro de 2023.

### 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências com base na estruturação disponível no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** Elementos PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborado pelo demandante.

|                                 |                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População</b>                | Pacientes adultos com LMC apresentando progressão ou intolerância aos ITQs de 2ª geração.                                                                                                        |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Ponatinibe                                                                                                                                                                                       |
| <b>Comparador</b>               | Tratamento de suporte após a falha ou intolerância ao tratamento com um ITQ de 2ª geração                                                                                                        |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>     | Resposta Citogenética Completa ou Parcial (RCC ou RCP), Resposta Molecular (RM), Resposta Hematológica (RH), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Sobrevida Global (SG) e desfechos de segurança |
| <b>Tipo de estudo</b>           | ECR, revisões sistemáticas e metanálises*                                                                                                                                                        |

**Fonte:** material do demandante (dossiê página 46).

**Legenda:** ITQ, inibidor de tirosina quinase; LMC, leucemia mieloide crônica.

\* Estudos observacionais e publicações *ad interim* foram apresentados separadamente, quando se julgou que traziam informações que complementavam a revisão sistemática.

**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 custo-efetivo?

A população indicada nos componentes PICOT foram adequadamente definidos pelo demandante. Com base no PCDT da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto, publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, em que estabelece que a 3ª linha de tratamento da LMC é de prerrogativa e responsabilidade dos hospitais habilitados para tratar pacientes com câncer, não há um comparador definido para os pacientes com falha ou intolerância ao ITQ de 2ª geração atendidos no SUS. A Secretaria Executiva analisou os estudos incluídos pelo demandante com base nesta informação.

Como critérios de inclusão, o demandante considerou estudos clínicos randomizados de fase 2 ou 3, revisões sistemáticas ou metanálises, 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, outros tipos de leucemia ou câncer, ponatinibe associado a outros medicamentos, estudos cujo objetivo fosse a avaliação de outros medicamentos e o ponatinibe foi utilizado como comparador, e artigos sem textos completos foram excluídos pelo demandante.

As buscas pelos estudos foram realizadas pelo demandante nas bases MEDLINE (via PubMed), *The Cochrane Library*, e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Não há informação sobre a data em que a busca foi conduzida. O demandante referiu ter considerado publicações até agosto de 2021. Foram realizadas buscas complementares em sites de agências de ATS e instituições voltadas para onco-hematologia. 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. As estratégias de busca estão descritas no **Apêndice 2**.

O total de referências recuperadas nas bases (n=702) e informadas pelo demandante (dossiê, página 47) estavam inconsistentes com o total informado no fluxograma (n=107; figura 1). De um modo geral, o fluxograma de seleção apresentado pelo demandante não seguiu o formato habitualmente utilizado nas revisões sistemáticas (PRISMA 2020<sup>1</sup>).

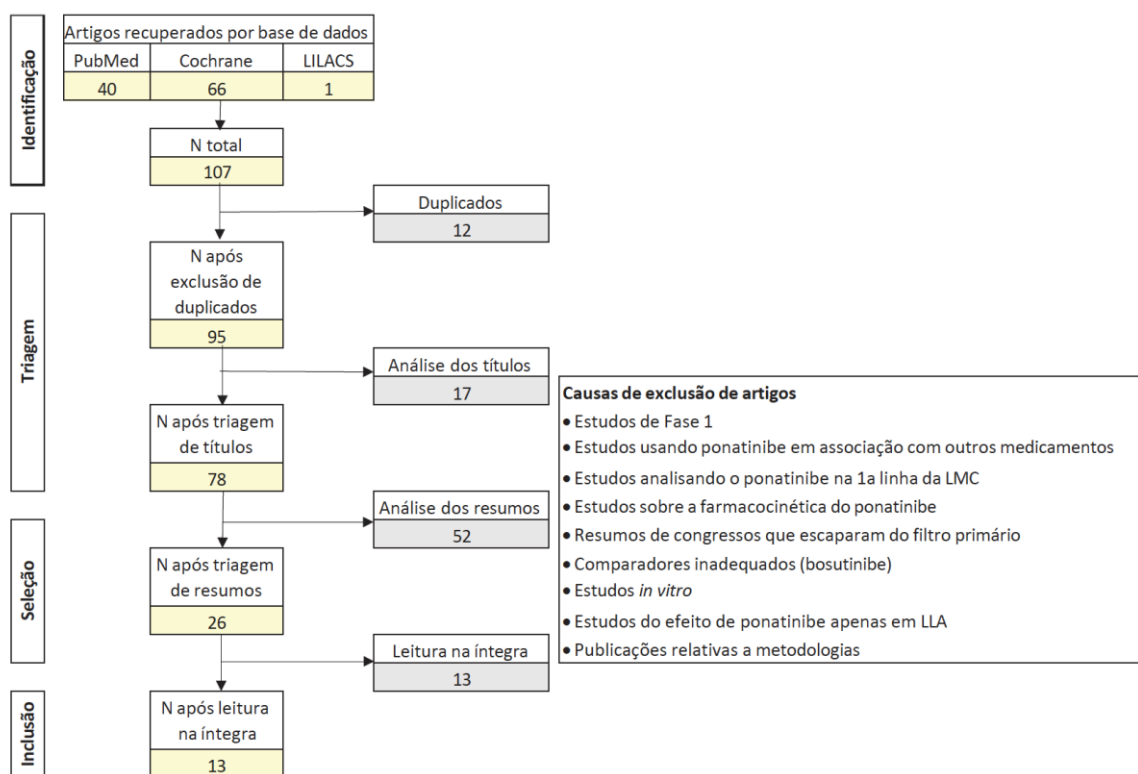
De acordo com os critérios de elegibilidade informados pelo demandante, alguns estudos selecionados estão em desacordo. Os estudos considerados inelegíveis estão descritos no **Apêndice 4**.

Nesta ressubmissão não foram adicionados novos estudos. A empresa Pint Pharm apresentou as informações dos 13 estudos já reportados no relatório nº 845, publicado em setembro de 2023, disponibilizado no sítio eletrônico da Conitec. Com base na pergunta clínica e nos elementos PICOT, a Secretaria Executiva manteve sua opinião acerca das publicações incluídas, descritas na seção a seguir.

Os artigos adicionados pelo demandante como “adendo extra revisão” foram analisados pela Secretaria Executiva.

---

<sup>1</sup> Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71



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

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

**Fonte:** Dossiê do demandante (página 49).

## 6.2. Busca e seleção de estudos realizada pela Secretaria Executiva

Com o objetivo de atualizar a busca, as estratégias de busca foram aprimoradas (**Apêndice 2**) e a base de dados Embase foi adicionada. Uma nova busca por artigos científicos foi conduzida em 01 de julho de 2024 nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase.

A Secretaria Executiva estruturou o PICOT, conforme descrito no **Quadro 6** para definição da pergunta da pesquisa.

**Quadro 6.** Elementos PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pela Secretaria Executiva.

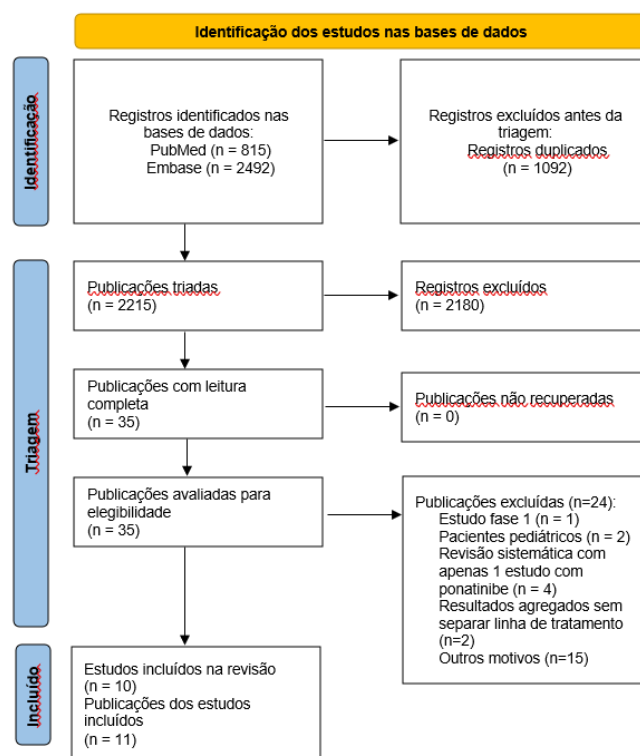
|                                 |                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População</b>                | Pacientes com leucemia mieloide crônica com resistência ou intolerância a inibidores de tirosinoquinase de segunda geração e que possuem contraindicação ao imatinibe |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Ponatinibe                                                                                                                                                            |
| <b>Comparador</b>               | Possíveis tratamentos disponíveis no SUS:<br>Dasatinibe<br>Nilotinibe                                                                                                 |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | Transplante de células tronco hematopoiéticas<br>Cuidados paliativos                                                                                                                                                                   |
| <b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>          | Primários<br>Sobrevida livre de progressão<br>Sobrevida global<br>Qualidade de vida<br><br>Secundários<br>Resposta ao tratamento (citogenética, hematológica ou molecular)<br>Eventos adversos (gerais, graves e de natureza oclusiva) |
| <b>Tipo de estudo (<i>study design</i>)</b> | 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.

A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados e não foram aplicados quaisquer tipos de filtros ou restrição de idioma. Para triagem e seleção utilizou-se os mesmos critérios de elegibilidade definidos pelo demandante. Aos critérios de exclusão definidos pelo demandante, acrescentou-se as publicações em *preprint* e resumos de congresso. Caso fossem identificadas múltiplas revisões sistemáticas, seriam consideradas as mais completas e atuais, contemplando os critérios de seleção.

A seguir, é mostrado o fluxograma deste processo (**Figura 2**) que incluiu dez estudos (onze publicações) para as análises de eficácia e segurança do ponatinibe. Destes, sete já haviam sido selecionados pelo demandante. Os estudos excluídos na etapa de leitura completa estão descritos no **Apêndice 4**.



**Figura 2.** Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pela Secretaria Executiva.

### 6.3. Detalhamento dos estudos

As evidências clínicas apresentadas nesta seção têm por base as onze publicações incluídas na revisão sistemática conduzida pela Secretaria Executiva, correspondendo a dez estudos. Toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e acrescentada nesta seção, se considerada 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 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 fase crônica 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 fase crônica, 5,1 para pacientes em fase acelerada e 2,0 para pacientes em crise blástica.

As características de cada estudo e da população incluída estão descritas no **Apêndice 6** e no **Apêndice 7**.

### 6.3.1. Síntese dos dados conduzida pelo demandante

O demandante apresentou um quadro resumo com as principais características dos 13 estudos incluídos e descrição narrativa bastante completa de cada estudo. 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 metanálises.

### 6.3.2. Síntese dos resultados da Secretaria Executiva

Apenas dois estudos apresentaram comparador (TCTH e ITQ de segunda geração), não sendo possível conduzir metanálise. Para estudos de braço único, uma opção para síntese quantitativa de dados seria a condução de metanálises proporcionais. Entretanto, dada a alta heterogeneidade metodológica dos estudos e a grande variabilidade clínica dos pacientes, essa abordagem não foi considerada adequada.

### Estudo PACE – ensaio clínico fase 2 (Cortes 2013; 2018)

Duas publicações do estudo PACE foram incluídas na revisão sistemática (27,30). Trata-se de um ensaio clínico de fase II, braço único, conduzido em 66 centros, e que incluiu pacientes com LMC em todas as fases da doença, resistentes ou intolerantes a dasatinibe ou nilotinibe, com ou sem a mutação T315I. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 15 meses na primeira análise interina e 56 meses na análise final (pacientes na fase crônica). Os resultados estão descritos no **Quadro 7**. Com doze meses de acompanhamento as estimativas da sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) para pacientes na fase crônica foram de 80% e 94%, respectivamente. Para pacientes na fase avançada, a SLP foi de 55% e a SG de 84%; para aqueles com crise blástica, foi de 19% e 29%, respectivamente (30). Com 60 meses de acompanhamento a SLP e a SG para todos os pacientes na fase crônica, independentemente do *status* de mutação, foi de 53% e 73%, respectivamente; para aqueles com mutação T315I, a SLP foi de 50% e a SG de 66%. Para pacientes fase avançada, a SLP e SG estimadas foram de 22% e 49%, respectivamente. Para aqueles que estavam na crise blástica, a mediana da SLP 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).

#### **Estudo PACE – comparação indireta (Nicolini, 2017)**

Neste estudo os autores compararam os dados de pacientes do estudo PACE com dados de pacientes registrados no sistema *European Bone Marrow Transplant* e que foram submetidos ao transplante de células tronco alogênico. Pacientes com LMC, mutação T315I e resistência ao ITQ que foram submetidos ao transplante alogênico foram incluídos e comparados com 128 pacientes do estudo PACE que também tinha a mutação T315I. Ajustes foram feitos para tempo de diagnóstico, sexo, idade e região geográfica. A SG em 24 e 48 meses foi significativamente maior em pacientes na fase crônica e 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 na fase acelerada, a SG não foi diferenciada entre os grupos (HR: 0,90; IC 95%: 0,20 - 4,10;  $p = 0,889$ ). Já em pacientes com crise blástica, 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).

#### **Estudo PACE – comparação indireta (Jabbour, 2023)**

Neste estudo os autores compararam os dados de pacientes do estudo PACE (ponatinibe,  $n=173$ ) com dados de pacientes do *MD Anderson Cancer Center* tratados com ITQ de segunda geração (nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe,  $n=128$ ). Pacientes com mutação T315I foram excluídos. Os grupos foram formados utilizando pareamento por escore de propensão. 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. As medianas da SLP foram de 56 meses para os pacientes tratados com ITQ de 2ª geração e não alcançada com ponatinibe. As estimativas de SLP foram de 59% e 83%, respectivamente ( $p=0,00022$ ). Com uma mediana de 36 meses de acompanhamento, as medianas da SG foram de 95 meses para os pacientes tratados com ITQ de 2ª geração e não alcançada com ponatinibe. As estimativas de SG foram de 83% e 87%, respectivamente em 36 meses ( $p=0,03$ ) (32).

#### **Ensaio clínico fase 1/2 (Tojo, 2017)**

Este estudo avaliou a eficácia e a segurança do ponatinibe em 35 pacientes japoneses com LMC em 12 meses, foi reportado que 65% dos pacientes na fase crônica 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. A SLP em pacientes na fase crônica 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 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).

#### **Estudo OPTIC - ECR fase II (Cortes, 2021)**

Este estudo 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-FC em que houve falha a 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).

#### **Estudo PEARL – observacional retrospectivo (Heiblig, 2018)**

Estudo conduzido na França, incluiu 48 pacientes adultos com LMC em fase crônica em que houve falha a pelo menos dois ITQs prévios. Havia 12 (25%) pacientes com mutação T315I. A maioria dos pacientes foi tratado com imatinibe na primeira linha. Na segunda linha, 52% recebeu dasatinibe e 42%, nilotinibe. 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 na SG. Para pacientes na fase acelerada e crise blástica, a mediana da SG 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).

#### **Estudo observacional prospectivo (Devos, 2021)**

Nesta coorte prospectiva com mediana do tempo de acompanhamento de 15 meses de 33 pacientes com LMC (30 em fase crônica), 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 por cento dos pacientes com LMC necessitaram de redução de dose e 24,2% descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (34).

#### **Estudo observacional retrospectivo (Caocci, 2019)**

Nesta coorte retrospectiva multicêntrica com 85 pacientes com LMC que receberam ponatinibe (mediana de tempo de tratamento com ponatinibe: 28 meses), o objetivo foi avaliar o risco de ocorrência de eventos arteriais oclusivos em pacientes com história prévia de doença cardiovascular durante o tratamento com ponatinibe. 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).

#### **Estudo observacional retrospectivo (Sacha, 2022)**

Nesta coorte retrospectiva multicêntrica com 43 pacientes adultos com LMC, entre os que estavam na fase crônica 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 na crise blástica 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 fase crônica 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).

#### **Estudo observacional retrospectivo (Breccia, 2022)**

Neste estudo foram analisados os dados de 666 pacientes registrados na base da Agência Italiana de Medicamentos (AIFA). A maioria dos pacientes estavam na fase crônica ( $n=515$ ; 77%) e receberam ITQ de 2ª geração previamente (94%). Resposta molecular 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 nas fases crônica, acelerada e crise blástica, 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 e 39% descontinuaram o tratamento devido a efeitos colaterais (37).

### **Estudo observacional retrospectivo (Abdelmagid, 2023)**

Foram analisados os dados coletados de 55 pacientes com LMC em fase crônica e mutação T315I, atendidos na Clínica Mayo (EUA) e que receberam ponatinibe entre 2011 e 2022. A maioria dos pacientes já haviam recebido imatinibe (87%), dasatinibe (83%), nilotinibe (64%) e bosutinibe (45%), em segunda, terceira ou quarta linha.

O tratamento com ponatinibe melhorou o nível de resposta em 50% dos pacientes que não haviam apresentado resposta aos tratamentos anteriores. Com uma mediana de tempo de acompanhamento após o início do tratamento com ponatinibe de 42 meses, ocorreram 13 óbitos, 5 transformações blásticas e 25 (45%) dos pacientes foram submetidos ao TCTH. As estimativas para SG em 5 e 10 anos foram 77% e 58%, respectivamente.

Ponatinibe foi descontinuado em 41 (75%) pacientes principalmente devido aos efeitos colaterais (n=25;60%). Os efeitos colaterais mais frequentes foram: citopenias (30%), rash (20%), dor muscular (18%), fadiga (11%).

### **Estudo POST-PACE - observacional retroprospectivo (Etienne, 2021)**

Estudo conduzido na França com 55 pacientes tratados com ponatinibe e que participaram do estudo PACE, finalizado em 2016. Todos foram convidados a participar do estudo, mas somente 21 pacientes aceitaram e foram acompanhados por dois anos ou até descontinuação do tratamento. Nestes, a resposta molecular maior foi alcançada por seis pacientes (28,5%) e resposta citogenética maior ocorreu em quatro pacientes (19,0%).

Foram reportados 62 eventos adversos que ocorreram em 17 pacientes, sendo 10 considerados graves, incluindo oito eventos arterial oclusiva.

### **Revisão sistemática (Atallah, 2023)**

Os autores realizaram as buscas por estudos nas bases Embase, MEDLINE, CENTRAL, que tivessem incluído pacientes com LMC em fase crônica e que tinham recebido no mínimo dois ITQs previamente. As intervenções elegíveis foram: omacetaxina, olverembatinibe, TCTH, hidroxycarbamida, radotinibe, asciminibe, imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe, ponatinibe. Identificaram 75 publicações descrevendo 38 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade definidos pelos autores.

A maioria dos estudos incluídos eram observacionais (n=23) ou ensaio clínico de braço único (n=13). Apenas dois estudos eram randomizados, sendo um deles o estudo OPTIC, já mencionado neste relatório, e o outro comparou asciminibe com bosutinibe. Os estudos avaliaram principalmente os efeitos do ponatinibe (n=1).

Os resultados de eficácia/ efetividade reportados nos estudos estão descritos no **Quadro 7**; resultados de segurança estão no **Quadro 8**.

### 6.3.3 Estudos adicionais

Alguns estudos enviados pelo demandante não foram incluídos na revisão sistemática por não atender aos critérios de elegibilidade, mas foram considerados como complementares, dada a relevância dos dados analisados.

Dentre estes, o artigo de Januzzi et al. (2022), um estudo retrospectivo dos eventos arteriais oclusivos registrados em participantes do estudo PACE. A análise dos registros de eventos foi realizada por comitê de julgamento independente. Para a busca dos registros foram utilizadas palavras-chave relacionadas a eventos arteriais oclusivos. Os resultados estão descritos na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Eventos arteriais oclusivos no estudo PACE

| Eventos graves      | Total n/N(%) |
|---------------------|--------------|
| cardiovascular      | 37/449 (8%)  |
| cerebrovascular     | 25/449 (6%)  |
| vascular periférico | 34/449 (9%)  |

**Quadro 7.** Resultados de eficácia/ efetividade dos estudos incluídos na busca da Secretaria-Executiva.

| Estudo, autor, ano de publicação     | Intervenção | Timepoint | RCM (IC 95%)                                        | RHM (IC 95%)                           | RMM (%)                             | Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses                                               | SLP % (IC 95%)                                        | SG % (IC 95%)                                         |
|--------------------------------------|-------------|-----------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| ESTUDOS DE INTERVENÇÃO               |             |           |                                                     |                                        |                                     |                                                                                                                 |                                                       |                                                       |
| PACE*<br>Cortes et al., 2013<br>(30) | Ponatinibe  | 12 meses  | fase crônica (FC):<br>56% (50 – 62)<br>T315I<br>70% | FC e T315I<br>NA                       | FC total:<br>34%<br>T315I:<br>5%    | FC total<br>não atingida (1 - 19,4 meses ou mais)<br>Taxa de resposta sustentada (12 meses): 91%; IC 95%: 85-95 | FC total:<br>80% (NR)                                 | FC total:<br>94% (NR)                                 |
|                                      |             |           | fase acelerada (FA)<br>39%<br>T315<br>67%           | FA<br>55% (44 - 66)<br>FA T315I<br>50% | FA total:<br>15,7%<br>T315I:<br>22% | FA total<br>12 meses (1-21)<br>Taxa de resposta sustentada (12 meses): 48%; IC 95% NR                           | FA total:<br>55% (NR)<br>mediana: 18 meses            | FA total:<br>84% (NR)                                 |
|                                      |             |           | crise blástica (CB)<br>23%<br>T315I:<br>ND          | CB<br>31% (20 - 44)                    | CB:<br>ND                           | CB total:<br>5 (1-20)<br>Taxa de resposta sustentada (12 meses): 42%; IC 95% NR                                 | CB total:<br>19% (NR)<br>mediana: 4 meses             | CB total:<br>29% (NR)<br>mediana: 7 meses             |
| PACE*<br>Cortes et al., 2018<br>(27) |             | 60 meses  | FC total<br>60%<br>T315I<br>72%                     | NA                                     | FC total<br>40%<br>FC T315I<br>58%  | LMC-FC total<br>não atingida (NR)<br>Taxa de resposta sustentada (50 meses): 82% (74 - 88)                      | FC total:<br>53% (45 - 60)<br>T315I:<br>50% (32 - 65) | FC total:<br>73% (66 - 79)<br>T315I:<br>66% (51 - 78) |
|                                      |             |           |                                                     |                                        |                                     |                                                                                                                 | FA:<br>22% (NR)                                       | FA:<br>49% (NR)                                       |
|                                      |             |           |                                                     |                                        |                                     |                                                                                                                 | CB:<br>Mediana 3,7 meses                              | CB:<br>9% (3 anos)                                    |

| Estudo, autor, ano de publicação | Intervenção             | Timepoint | RCM (IC 95%)                                           | RHM (IC 95%)                               | RMM (%)                                                                                                         | Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses                                                                                                | SLP % (IC 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SG % (IC 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|-------------------------|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tojo et al., 2017 (29)           | Ponatinibe              | 12 meses  | LMC-FC: n=11/17 (65%)<br>Fase avançada**: n=8/18 (44%) | LMC-FC: NA<br>Fase avançada: n=11/18 (61%) | LMC-FC: n=6/17 (35%)<br>Fase avançada**: n=1/18 (6%)                                                            | LMC-FC não atingida<br>Taxa de resposta sustentada (12 meses): 100%<br><br>Fase avançada**: 3,6 meses (1,1 - 10,4)<br>Taxa de resposta sustentada (12 meses): NR | LMC-FC total (n=17): 81% (52 - 94); mediana não alcançada (variação: 2,8 - 22,1 meses)<br>LMC-FC T315I (n=3): 67%; mediana não alcançada (variação: 2,8 - 22,1 meses)<br><br>Fase avançada** total (n=18): 6%; mediana: 3,3 (variação: 0,3 a 17,3)<br>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)<br>LMC-FC T315I (n=3): 100%; mediana não alcançada (variação: 15,4 - 27,1 meses)<br><br>Fase avançada** total (n=18): 44%; mediana: 10,2 (variação: 0,3 a 26,8)<br>Fase avançada** T315I (n=11): 45%; mediana: 8,7 (variação: 3,6 a 26,8) |
| Cortes et al., 2021 (28)         | Ponatinibe 45 mg (n=94) | 12 meses  | n=46/91 (50,5%)                                        | NR                                         | RM (<=1% BRC-ABL1S) 41,1% (IC 98,3%: 31,7-57), p<0,017<br>T315I+: 60%; T315I-: 48,5%<br><br>RMM n=32/93 (34,4%) | 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%<br>24 meses: 80%<br>mediana não atingida                                                                                                                                                                                                                                                                    | 12 meses: 97,8%<br>24 meses: 91,3%<br>mediana não atingida                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                  | Ponatinibe 30 mg (n=94) |           | n=30/90 (33,3%)                                        | NR                                         | RM (<=1% BRC-ABL1S) 29% (IC 98,3%: 18,4-41,6)<br>T315I+: 25,0%; T315I-: 38,4%<br><br>RMM n=23/93 (24,7%)        | 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%<br>24 meses: 76,1%<br>mediana não atingida                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12 meses: 97,8%<br>24 meses: 95,1%<br>mediana não atingida                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Estudo, autor, ano de publicação       | Intervenção             | Timepoint            | RCM (IC 95%)                | RHM (IC 95%) | RMM (%)                                                                                                                                           | Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses | SLP % (IC 95%)                                             | SG % (IC 95%)                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Ponatinibe 15 mg (n=94) |                      | n=39/89 (43,8%)             | NR           | RM (<=1% BRC-ABL1IS)<br>23,1%(13,4-35,3)<br>T315I+: 10,5%;<br>T315I-: 29,6%<br><br>RMM<br>n= 21/91 (23,1%)                                        | NR                                                                | 12 meses: 84,9%<br>24 meses: 78,1%<br>mediana não atingida | 12 meses: 97,9%<br>24 meses: 93,6%<br>mediana não atingida                                                                                                                                              |
| ESTUDOS OBSERVACIONAIS COM BRAÇO ÚNICO |                         |                      |                             |              |                                                                                                                                                   |                                                                   |                                                            |                                                                                                                                                                                                         |
| Heiblig et al., 2018 (33)              | Ponatinibe              | 8, 12, 18 e 36 meses | NR                          | NR           | LMC-FC<br>6 meses: 66,7%<br>(variação: 52,2-82,9)<br>18 meses: 81,8<br>(variação: 68,5-94,9)<br>presença de mutação: p=0,593                      | NR                                                                | NR                                                         | LMC-FC<br>12 meses: 95,7%<br>(variação: 90-110)<br>36 meses: 81,5<br>(variação: 70,5-94)<br><br>LMC-FA<br>mediana: 42 meses na última avaliação<br><br>LMC-CB<br>mediana: 7,4 meses na última avaliação |
| Devos et al., 2021* (34)               | Ponatinibe              | NR                   | RCC<br>n/N (%):<br>2/33 (6) | NR           | Total:<br>19/33 (58)<br><br>45 mg:<br>15/23 (65)<br><br>30 mg:<br>0/4 (0)<br><br>15 mg:<br>3/5 (60)<br><br>15 mg em dias alternados:<br>1/1 (100) | NR                                                                | 36 meses:<br>81,6%                                         | 36 meses:<br>85,3%                                                                                                                                                                                      |

| Estudo, autor, ano de publicação | Intervenção | Timepoint | RCM (IC 95%)                                    | RHM (IC 95%) | RMM (%)                                                                                                                                                            | Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses | SLP % (IC 95%)                  | SG % (IC 95%)                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------|-------------|-----------|-------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Caocci et al., 2019 (35)         | Ponatinibe  | NR        | NR                                              | NR           | RM <sup>4</sup><br>Taxa de incidência acumulada em 5 anos: 40,6% (DP=10,7)                                                                                         | NR                                                                | NR                              | NR                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Sacha et al., 2022 (36)          | Ponatinibe  | NR        | LMC-FC<br>16 (70%)<br><br>LMC-FA ou CB<br>0 (0) | NR           | 10 (91%)                                                                                                                                                           | NR                                                                | LMC-FC e FA<br>35,4 meses: 100% | Total<br>24 meses: 60% (IC 95%: 44-76)<br>mediana não atingida<br><br>LMC-FC<br>24 meses: 84%<br>mediana não atingida<br>mutação T315I não associada a SG (0,2)<br><br>LMC-FA<br>24 meses: 100%<br>mediana não atingida<br><br>LMC-CB<br>24 meses: 20%<br>mediana 4,8 meses |
| Breccia et al., 2022 (37)        | Ponatinibe  | NR        | NR                                              | NR           | Total: 128 (19,2)<br><br>LMC-FC: 116 (22,5)<br>LMC-FA: 6 (12)<br>LMC-CB: 6 (5,9)<br><br>LMC-FC T315I: 3 (15,8)<br>LMC-FA T315I: 1 (12,5)<br>LMC-CB T315I: 2 (10,5) | NR                                                                | NR                              | NR                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ESTUDOS DE COMPARAÇÃO INDIRETA   |             |           |                                                 |              |                                                                                                                                                                    |                                                                   |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                             |

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

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

| Estudo, autor, ano de publicação | Intervenção                   | Timepoint | RCM (IC 95%) | RHM (IC 95%) | RMM (%) | Duração de resposta - desfecho primário mediana (variação), meses | SLP % (IC 95%)                                                     | SG % (IC 95%)                                                  |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------|--------------|--------------|---------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                  | Ponatinibe vs. ITQ 2ª geração | 36 meses  | NR           |              |         | NR                                                                | Pré pareamento:<br>p < 0,001<br><br>Propensity score:<br>p < 0,001 | Pré pareamento:<br>p=0,01<br><br>Propensity score:<br>p = 0,03 |

**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 8.** Resultados de segurança dos estudos incluídos na busca da Secretaria-Executiva.

| Estudo                 | Publicação                  | EA gerais<br>n (%) | EA gerais reportados por ≥ 5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | EA graves<br>n (%) | EA graves reportados por ≥ 5%                                                                                                                                            | Eventos arteriais oclusivos                                                                                                                                                                                          | Modificação de dose**<br>n (%)                                                 | Óbito<br>n (%)                                          |
|------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Estudos de intervenção |                             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                    |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                |                                                         |
| PACE*<br>NCT01207440   | Cortes et al., 2013<br>(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%)<br><br>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%)<br><br>Hematológico: trombocitopenia (31,2%), neutropenia (17,0%), anemia (8,6%)   | Cardiovasculares gerais: 7,1%<br>Cerebrovasculares gerais: 3,6%<br>Vasculares periféricos gerais: 4,9%<br><br>Cardiovasculares graves: 5,1%<br>Cerebrovasculares graves: 2,4%<br>Vasculares periféricos graves: 2,0% | Redução***: 55%<br>Interrupção***: 69%<br>Descontinuação: 54 (12,9%)           | LMC-FC: 5 (2)<br><br>LMC-FA: 2 (2)<br><br>LMC-CB 6 (10) |
|                        | Cortes et al., 2018<br>(27) | NR#                | Pacientes com LMC (qualquer fase):<br><br>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%)<br><br>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%)<br><br>Hematológico: trombocitopenia (36,9%), neutropenia (22,5%), anemia (16,1%) | †<br>Cardiovasculares gerais: 16%<br>Cerebrovasculares gerais: 13%<br>Vasculares periféricos gerais: 14%<br><br>Cardiovasculares graves: 12%<br>Cerebrovasculares graves: 10%<br>Vasculares periféricos graves: 11%  | Redução†: 221 (82%)<br>Interrupção\$: 221 (82%)<br>Descontinuação†: 78 (18,7%) | LMC-FC: 9 (3)<br><br>LMC-FA: 5 (6)<br><br>LMC-CB 7 (11) |

| Estudo                                | Publicação                   | EA gerais<br>n (%)                                                       | EA gerais reportados por ≥ 5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | EA graves<br>n (%)                                                      | EA graves reportados por ≥ 5%                                                                                                                                                                                                  | Eventos arteriais oclusivos                                                                                                                                                                                                                                                               | Modificação de dose**<br>n (%)                                                                                                                                                                                                             | Óbito<br>n (%)                                                                                                |
|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT 01667133                          | Tojo et al., 2017<br>(29)    | NR#                                                                      | Não hematológico:<br>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%)<br><br>Hematológico:<br>trombocitopenia (66%), neutropenia (34%), leucopenia (26%), neutropenia febril (20%) | NR#                                                                     | Não hematológico:<br>pirexia (14%), hipertensão (37%), aumento de lipase (17%), aumento de enzimas hepáticas (6%)<br><br>Hematológico:<br>trombocitopenia (57%), neutropenia (34%), leucopenia (26%), neutropenia febril (20%) | Eventos arteriais oclusivos<br><br>LMC-FC:<br>3 (18%)<br><br>Fase avançada**:<br>2 (11%)                                                                                                                                                                                                  | LMC-FC:<br>Redução: 14 (82%)<br>Interrupção: 13 (76%)<br>Descontinuação: 2 (12%)<br><br>Fase avançada**:<br>Redução: 5 (28%)<br>Interrupção: 5 (28%)<br>Descontinuação: 72 (11%)                                                           | LMC-FC:<br>0 (0)<br><br>Fase avançada**:<br>3 (16,7%)                                                         |
| NCT02467270                           | Cortes et al., 2021<br>(28)  | 45 mg:<br>94 (100)<br><br>30 mg:<br>88 (93,6)<br><br>15 mg:<br>89 (94,7) | não hematológico:<br>hipertensão arterial (28%), cefaleia (18%), aumento de lipase (17%)<br><br>hematológico:<br>trombocitopenia (40%), neutropenia (26%) e anemia (19%)                                                                                                                                                                        | 45 mg:<br>31 (34)<br><br>30 mg:<br>24 (25,5)<br><br>15 mg:<br>31 (33,0) | NR                                                                                                                                                                                                                             | Gerais:<br>45 mg:<br>9 (9,6)<br>30 mg:<br>5 (5,3)<br>15 mg:<br>3 (3,2)<br><br>Graves:<br>45 mg:<br>4 (4,3)<br>30 mg:<br>4 (4,3)<br>15 mg:<br>3 (3,2)                                                                                                                                      | Redução:<br>45 mg: 43 (45,7)<br>30 mg: 33 (35,1)<br>15 mg: 30 (31,9)<br><br>Interrupção:<br>45 mg: 67 (71,3)<br>30 mg: 58 (61,7)<br>15 mg: 55 (58,5)<br><br>Descontinuação:<br>45 mg: 18 (19,1)<br>30 mg: 15 (16,0)<br>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<br>(33) | LMC-FC<br><br>Não-hematológicos: 19 (40)<br><br>Hematológicos: 7 (14,6)  | LMC-FC<br><br>Não-hematológicos: eventos pancreáticos, hepáticos, toxicidade cutânea                                                                                                                                                                                                                                                            | NR                                                                      | NR                                                                                                                                                                                                                             | Total (n=62):<br>Hipertensão: n=12 (19,3%)<br>Infarto do miocárdio: n=3 (8,1%)<br>Fibrilação atrial: n=4 (6,4%)<br><br>LMC-FC (n=48)<br>gerais:<br>hipertensão: n=12 (25%)<br>bloqueio AV: n=4 (8,3%)<br>Fibrilação atrial: n=3 (6,3%)<br>Infarto do miocárdio: n=3 (6,3%)<br><br>graves: | NR                                                                                                                                                                                                                                         | 8 (12,9), dois relacionados a eventos cardiovasculares                                                        |

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

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

### 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 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 utilizando instrumentos como os recomendados pela Colaboração Cochrane ou pelo Instituto Joanna Briggs, por exemplo. Apenas reportaram limitações voltadas principalmente à discussão acerca da ausência de comparadores, randomização e cegamento.

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

A Secretaria Executiva utilizou a ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da colaboração Cochrane (38) para a avaliação do risco de viés do ECR (Figura 3). Para os estudos de intervenção não randomizados com comparação entre ponatinibe e tratamento ativo, utilizou-se o *Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions* (ROBINS-I) (39) (Figura 4). 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 5).

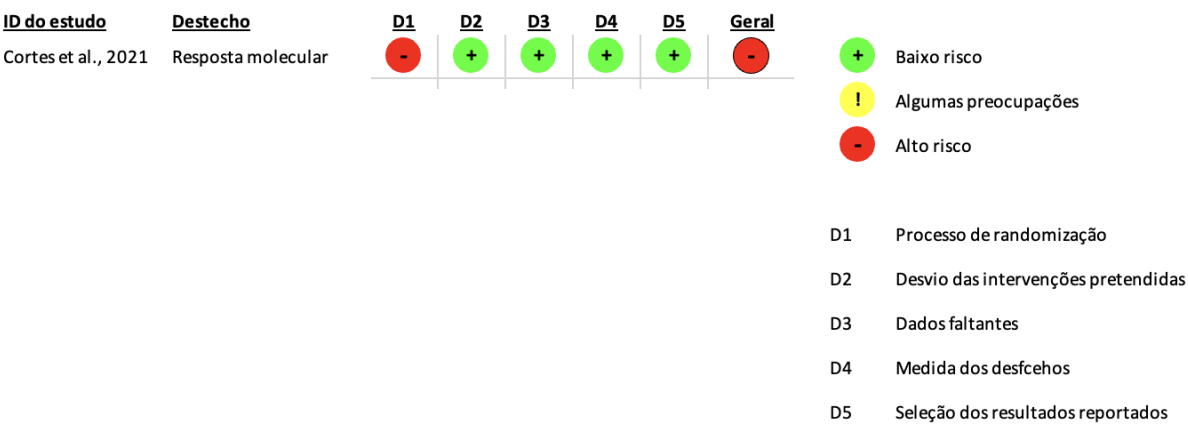


Figura 3. Risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática.

| 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 4.** Risco de viés dos estudos de comparação indireta incluídos na revisão sistemática.

| Item                                                                                                   | Cortes et al., 2013<br>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 claro 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 5.** Avaliação crítica dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática.

No único ECR disponível, o risco de viés foi alto, principalmente considerando-se que o estudo foi aberto e não há informações claras sobre o processo de randomização e sigilo de alocação (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 observacionais 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.

## 6.6. 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). A avaliação foi feita a nível de estudo, e não por desfecho e comparação, considerando a totalidade das evidências disponíveis. Ademais, não ficou claro quais elementos foram considerados para elevar ou reduzir a qualidade da evidência e não foram fornecidas explicações adicionais sobre os julgamentos. A **Figura 6** ilustra a avaliação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante.

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

**Figura 6.** Avaliação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante.

**Fonte:** Dossiê, página 136.

## 6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com a Secretaria Executiva

Realizou-se avaliação da qualidade da evidência, por desfecho, considerando-se os resultados relativos a ponatinibe avaliado no ensaio clínico randomizado (**Quadro 9**), nos estudos de intervenção não randomizados (**Quadro 10**), os resultados para a comparação de ponatinibe vs. transplante de células-tronco alogênico (**Quadro 11**) e para a comparação de ponatinibe vs. ITQ de segunda geração (**Quadro 12**).

De modo geral, a qualidade da evidência para os estudos com ponatinibe foi considerada 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 e abertos. 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 9. Avaliação da qualidade da evidência do ponatinibe por meio do GRADE a partir de ECR.

| Avaliação da certeza                     |                               |                    |                |                    |                    |                      | Nº de pacientes                                               | Efeito                                                                                                                                                                                                | Certeza       |            |
|------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|
| Nº dos estudos                           | Delineamento do estudo        | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações |                                                               |                                                                                                                                                                                                       |               |            |
| Resposta ao tratamento                   |                               |                    |                |                    |                    |                      |                                                               |                                                                                                                                                                                                       |               |            |
| 1                                        | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum               | fase crônica: 270<br>fase acelerada: 85<br>crise blástica: 62 | Resposta citogenética completa:<br>- 45 mg/dia: 44,1% (IC 98,3% 31,7% - 57,0%)<br>- 30 mg/dia: 29,0% (IC 98,3% 18,4% - 41,6%)<br>- 15 mg/dia: 23,1% (IC 98,3% 13,4% - 35,3%)<br>(Cortes et al., 2021) | ⊕⊕○○<br>Baixa |            |
| Sobrevida global (24 meses)              |                               |                    |                |                    |                    |                      |                                                               |                                                                                                                                                                                                       |               |            |
| 1                                        | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum               | fase crônica: 270<br>fase acelerada: 85<br>crise blástica: 62 | - 45 mg/dia: 91,3%<br>- 30 mg/dia: 95,1%<br>- 15 mg/dia: 93,6%<br>(Cortes et al., 2021)                                                                                                               | ⊕⊕○○<br>Baixa | CRÍTICO    |
| Sobrevida livre de progressão (24 meses) |                               |                    |                |                    |                    |                      |                                                               |                                                                                                                                                                                                       |               |            |
| 1                                        | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum               | fase crônica: 270<br>fase acelerada: 85<br>crise blástica: 62 | - 45 mg/dia: 80%<br>- 30 mg/dia: 76,1%<br>- 15 mg/dia: 78,1%<br>(Cortes et al., 2021)                                                                                                                 | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |

Eventos adversos graves

| Avaliação da certeza |                               |                    |                |                    |                    |                      | Nº de pacientes                                               | Efeito                                                                             | Certeza       |            |
|----------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|
| Nº dos estudos       | Delineamento do estudo        | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações |                                                               |                                                                                    |               |            |
| 1                    | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum               | fase crônica: 270<br>fase acelerada: 85<br>crise blástica: 62 | - 45 mg:31 (34)<br>- 30 mg:24 (25,5)<br>- 15 mg:31 (33,0)<br>(Cortes et al., 2021) | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |

#### Eventos adversos de natureza oclusiva

|   |                               |                    |           |           |                    |                         |                                                               |                                                                                                                                                                     |                  |            |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> | Gradiente dose-resposta | fase crônica: 270<br>fase acelerada: 85<br>crise blástica: 62 | Gerais:<br>- 45 mg: 9 (9,6)<br>- 30 mg: 5 (5,3)<br>- 15 mg: 3 (3,2)<br>Graves:<br>- 45 mg: 4 (4,3)<br>- 30 mg: 4 (4,3)<br>- 15 mg: 3 (3,2)<br>(Cortes et al., 2021) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|

CI: Confidence interval (intervalo de confiança)

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

**Quadro 10.** 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 <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | não grave | não grave | nenhum | <p>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).</p> <p>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).</p> | ⊕○○○<br>Muito baixa | IMPORTANTE |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|

**Sobrevida livre de progressão**

|   |                                       |                    |                    |           |           |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |            |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|
| 5 | estudo de intervenção não randomizado | grave <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | não grave | não grave | nenhum | <p>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).</p> | ⊕○○○<br>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 <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | 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). | ⊕○○○<br>Muito baixa | CRÍTICO     |

#### Eventos adversos graves

|   |                                       |                    |                    |           |           |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |            |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|
| 3 | estudo de intervenção não randomizado | grave <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | 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. | ⊕○○○<br>Muito baixa | IMPORTANTE |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|

#### Eventos adversos de natureza oclusiva

|   |                                       |                    |                    |           |           |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |            |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|
| 5 | estudo de intervenção não randomizado | grave <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | 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). | ⊕○○○<br>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 11.** 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 <sup>a,b,c,d,e</sup> | 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 <i>hazard ratio</i> (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). | ⊕⊕⊕○<br>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 12.** Avaliação da qualidade da evidência da comparação ponatinibe vs. inibidores de tirosina-quinase de segunda geração por meio do GRADE.

| Avaliação da certeza          |                        |                    |                |                    |                    |                                                                        | Nº de pacientes |                        | Efeito            | Certeza          | Importância |
|-------------------------------|------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|-------------------|------------------|-------------|
| Nº 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 <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | 89/173 (51.4%)  | 44/128 (34.4%)         | não estimável     | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | IMPORTANTE  |
| Sobrevida livre de progressão |                        |                    |                |                    |                    |                                                                        |                 |                        |                   |                  |             |
| 1                             | estudo observacional   | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | 79/92 (85.9%)   | 53/92 (57.6%)          | não estimável     | ⊕⊕⊕○<br>Moderada | IMPORTANTE  |
| Sobrevida global              |                        |                    |                |                    |                    |                                                                        |                 |                        |                   |                  |             |
| 1                             | estudo observacional   | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | 80/92 (87.0%)   | 62/92 (67.4%)          | não estimável     | ⊕⊕⊕○<br>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

## 6.7. 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 fase crônica, 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 fase crônica (27,28), 55% para fase acelerada e 19% para crise blástica, em 12 meses. Em 60 meses, a SLP foi de 53% para pacientes em fase crônica e 22% em fase acelerada. Para pacientes em crise blástica, 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 na fase crônica e foi de 84% para pacientes na fase acelerada. Em 60 meses, a SG estimada foi de 73% em pacientes na fase crônica, de 49% em pacientes na fase acelerada e de 9% em três anos para pacientes com crise blástica.

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 na fase acelerada, a SG não foi diferente entre os grupos e em pacientes com crise blástica, 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 13** 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 13.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pela parecerista.

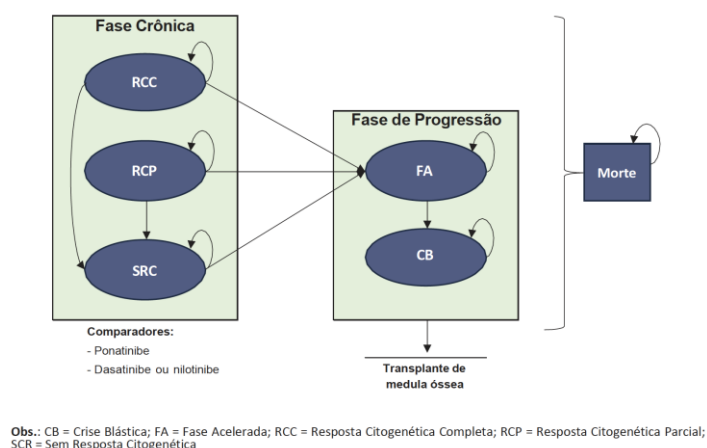
| Parâmetro                                                                  | Especificação                                                                                                                                   | Comentários                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 TCTH. Alternativamente, o demandante considerou que TCTH 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, sobrevivência 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); TCTH: procedimentos SIGTAP); (ii) custos de | 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                                                                                                                     |

| Parâmetro                                                                    | Especificação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Comentários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              | acompanhamento (procedimentos SIGTAP; quantitativo por premissa); (iii) tratamento de eventos adversos (SIGTAP, DATASUS, tipo de tratamento e estimativa com base em opinião de especialistas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 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%.<br><br>Ademais, considera-se o demandante deveria ter conduzido buscas no banco de preços em saúde e utilizado o menor preço de compras públicas 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                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Após falha do tratamento de segunda linha, o paciente passa a receber um tratamento de resgate;</li> <li>• Os pacientes que fazem uso de nilotinibe interrompem o tratamento quando se passam 3 anos sem atingir a resposta esperada;</li> <li>• 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 FA ou CB serão submetidos a TCTH;</li> <li>• Quando os pacientes interrompem o tratamento, não há prosseguimento da terapia com qualquer outro ITQ;</li> <li>• Os pacientes poderão ser submetidos a um TCTH quando ocorre falha no tratamento, com progressão da LMC em FC para a FA ou CB;</li> <li>• Eventos adversos de grau 1 e 2 seriam abordados na assistência ambulatorial, enquanto os eventos de graus 3 e 4 exigiriam internação.</li> </ul> | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio                | Análise complementar considerando custo do ponatinibe de acordo com PMVG 18%.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Adequado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Parâmetro | Especificação                                                                                                                                                                                                                                              | Comentários |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|           | <p>Análise de sensibilidade determinística, com variação de 25% acima e abaixo dos valores utilizados no caso bases para cada um dos 32 parâmetros considerados.</p> <p>Análise de sensibilidade probabilística, com 10.000 simulações de Monte Carlo.</p> |             |

**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 (Figura 7). O horizonte temporal adotado foi de 30 anos, divididos em ciclos de 90 dias.



**Figura 7.** Diagrama de Markov do modelo econômico apresentado pelo demandante.

**Fonte:** Dossiê do demandante, página 139.

Os parâmetros de resposta ao tratamento e taxa de eventos adversos foram obtidos, em sua maioria, a partir de dados dos estudos incluídos na revisão sistemática. As probabilidades das respostas aos tratamentos na fase crônica foram obtidas da revisão sistemática de Lipton et al. (2015), e para a fase acelerada, foram obtidas do estudo de Loveman et al (2012), utilizando parametrizações com as funções de Gompertz, Weibull ou exponencial, selecionando a que mais se aproximasse da distribuição observada nos estudos individuais de cada medicamento. Para o cálculo da mortalidade na fase acelerada ou crise blástica, o demandante utilizou os dados do estudo de Kartajian et al (2007), ajustados, quando necessário, com os dados de mortalidade do IBGE para não ultrapassar a média nacional por faixa etária. Os eventos adversos foram classificados em “agudos – com descontinuação do tratamento” e “tromboembólicos”. Os dados de anos de vida ajustados por qualidade (QALY) foram complementados a partir de publicações de Szabo et al (2010) e van Agthoven et al (2001).

Na fase crônica, o paciente que apresentou falha terapêutica a um ITQ de segunda geração (ITQ 2ªG) no tratamento em 2ª linha teria três opções: i. substituir o ITQ 2ªG por outro de mesma geração; ii. Manter o mesmo ITQ 2ªG para o qual apresentou a falha de resposta; iii. Substituir o ITQ 2ªG por um ITQ de 3ª geração, neste caso, ponatinibe. Para os pacientes que progridem para a fase acelerada ou crise blástica por falha no tratamento em 2ª linha, assumiu-se que estes seriam submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Para este cenário o demandante assumiu a premissa de que isto ocorreria com 50% dos pacientes.

#### 7.1.2. Custos

Para o ponatinibe o demandante utilizou os valores de PMVG publicados pela CMED em abril de 2024 sem imposto, ICMS 0% e 18% para as apresentações de 15 mg e 45 mg com 30 comprimidos. Para os comparadores foram aplicados os valores utilizados no relatório da Conitec nº 845 referente à primeira submissão deste medicamento, acrescido dos valores das médias dos preços das compras registradas no BPS e da CMED PMVG publicada em abril de 2024 sem imposto, ICMS 0% e 18%.

O custo do TCTH foi baseado nos valores médios reembolsados pelo SUS no período de 2021 e 2023. Em decorrência da dificuldade em compilar todos os valores inerentes ao procedimento, para o qual inclui irradiação corporal total e complicações pós transplante, o demandante utilizou somente o valor. Os valores obtidos de um estudo com dados de microcusteio do TCTH em um hospital brasileiro foram utilizados na análise de sensibilidade.

Para o cálculo do custo do acompanhamento dos pacientes com LMC o PCDT foi utilizado com referência e os valores informados no SIGTAP para o teste RT-PCR, determinação de cariótipo, hemograma, consulta e tratamento de paciente oncológico.

Para o custo do tratamento dos eventos adversos o demandante utilizou valores referentes aos eventos de natureza cardiovascular, visto que estes são mais frequentes com os inibidores de tirosina quinase.

#### 7.1.3. Análises de sensibilidade

O demandante simulou variações com 32 parâmetros na análise de sensibilidade determinística, dentre eles, os custos de acompanhamento nas diferentes fases da doença, e custos do tratamento de eventos adversos com ponatinibe, dasatinibe e nilotinibe. Os resultados foram apresentados na forma de um diagrama de tornado.

Para a análise de sensibilidade probabilística, o demandante utilizou a simulação de Monte Carlo, executada em 10.000 simulações. As variações foram aplicadas de acordo com as distribuições e erros-padrão de cada parâmetro. Os resultados foram apresentados na forma de gráfico de dispersão.

7.1.4. 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\$ 353.134,48/ AVG e de R\$ 288.287,38/ QALY ganho (**Tabela 2**). Ponatinibe aumentou em aproximadamente 2 anos o tempo de permanência dos pacientes com LMC na fase crônica e incrementou 1,7 anos de vida ajustados pela qualidade.

**Tabela 2.** Resultados da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante

| Parâmetro               | Ponatinibe     | Dasatinibe ou Nilotinibe | Valores incrementais   |
|-------------------------|----------------|--------------------------|------------------------|
| Anos de vida            | 6,9            | 5,5                      | 1,4 anos de vida ganho |
| QALYS                   | 4,9            | 3,2                      | 1,7 QALY ganho         |
| Custos totais           | R\$ 631.937,06 | R\$ 153.996,80           | R\$ 477.940,26         |
| Custo/ano de vida ganho |                |                          | R\$ 353.134,48         |
| Custo/QALY ganho        |                |                          | R\$ 288.287,38         |

QALY: *quality-adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade)  
Fonte: Dossiê do demandante, página 151

Para esta submissão o demandante aplicou uma redução na proporção de pacientes que descontinuem o ponatinibe quando não atingem resposta no 1º ciclo (de 50% para 20%, em conformidade com dados mais atuais), atualizou a taxa de mortalidade e utilizou os valores de compras públicas adotados pela Secretaria Executiva no relatório da Conitec nº 845 sobre a mesma demanda submetida em 2022 e avaliada em 2023. Por este motivo, a ICER calculada pelo demandante em 2022 difere do valor apresentado na ressubmissão de 2024, conforme **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Resultados da razão de custo-efetividade calculadas pelo demandante em 2022 e 2024

| Parâmetro                | 2022          | 2024           |
|--------------------------|---------------|----------------|
| custo/ ano de vida ganho | R\$ 43.571,40 | R\$ 353.134,48 |
| custo/ QALY              | R\$ 35.560,62 | R\$ 288.287,38 |

7.1.5. Análise de sensibilidade da avaliação econômica – demandante

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais influenciaram os resultados foram a proporção de pacientes sem resposta citogenética ou com resposta completa utilizando dasatinibe, nilotinibe ou ponatinibe (**Figura 8**).



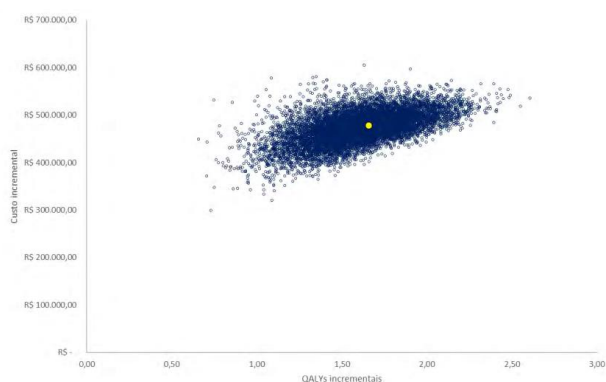
**Obs.:** os preços apresentados para o dasatinibe e nilotinibe nesse gráfico são apenas teóricos e resultam da multiplicação do preço unitário usado na simulação pelo número de unidades em cada caixa (30 comprimidos para dasatinibe e 112 cápsulas para nilotinibe).

Legenda: SRC = sem resposta citogenética; RCC = resposta citogenética completa; RCP = resposta citogenética parcial; FA = fase acelerada

**Figura 8.** Gráfico de tornado resultante da análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante.

**Fonte:** Dossiê do demandante, página 152.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística evidenciaram que o valor médio do ICER foi de R\$ 300.759,02 (**Figura 9**). O demandante não apresentou a curva de aceitabilidade.



**Figura 9.** Gráfico de dispersão resultante da análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante.

**Fonte:** Dossiê do demandante, página 153

O demandante apresentou análises de sensibilidade adicionais, nas quais aplicou condições de preço isonômicas, visto que os preços de dasatinibe e nilotinibe usados no cenário base são adotados em condições, consideradas pelo demandante, desiguais, uma vez que são valores negociados entre o Ministério da Saúde e os fornecedores destes medicamentos, resultando em valores aproximadamente 80% abaixo do valor publicado na lista da CMED com PMVG 18%.

Assim, aplicando os valores PMVG 18% da lista positiva da CMED aos comparadores e também ao ponatinibe, a caixa com 30 comprimidos de 15 mg passaria de R\$ 8.505,37 para R\$ 7.594,08. O valor da ICER apresentado pelo demandante foi de R\$ 32.810,92.

O demandante também variou o valor do custo médio do TCTH e gerou uma ICER de aproximadamente R\$ 251 mil. O demandante apresentou a variação da ICER conforme a idade no início do tratamento.

#### 7.1.6. Limitações

A respeito da análise de sensibilidade apresentada pelo demandante, e que gerou valor de ICER abaixo do limiar de custo-efetividade, a Secretaria Executiva a desconsiderou pelos motivos a seguir:

- 1) O ponatinibe não consta no anexo que contempla a lista de medicamentos do Decreto nº 3.803 de 24 de abril de 2001 e que gera a lista positiva da CMED, assim, ao atribuir o valor do ponatinibe com o desconto que ocorre com os medicamentos constantes no anexo, o demandante está inserindo um valor que não é praticado atualmente. O anexo do Decreto nº 3.803 foi atualizado pela última vez em 2014. Não há previsão de atualização da lista, portanto, não há como saber se e quando o ponatinibe constará no anexo.
- 2) Ao calcular a ICER com os valores de PMVG 18% para os comparadores nilotinibe e dasatinibe, o demandante distancia-se muito dos valores atualmente praticados nas compras realizadas pelo DLOG para distribuição dos medicamentos a nível nacional, uma vez que ambos são adquiridos pelo Ministério da Saúde e distribuídos para as secretarias estaduais de saúde. Ao elevar os valores do nilotinibe e do dasatinibe, o valor incremental reduziu consideravelmente e assim a ICER ficou abaixo do limiar de custo efetividade. Trata-se de um artifício que não condiz com a realidade, uma vez que os descontos vem sendo ofertados pelas empresas desde a incorporação dos mesmos em 2021. Este foi o principal motivo para a ICER resultar em valor tão inferior ao que foi calculado no cenário base.

Nas compras mais recentes realizadas pelo DLOG, a empresa Bristol Myers Squibb negociou dasatinibe com desconto aproximado de 85% sobre o PMVG 18% (contrato Nº 220/2024), e a empresa Novartis Biociências negociou nilotinibe com desconto aproximado de 83% sobre o PMVG 18% (contrato nº 321/2024).

## Impacto orçamentário

### 7.1.7. Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) para estima-lo em cinco anos, caso ocorra a 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 elaborada pelo demandante e comentários da Secretaria Executiva.

| Parâmetro                 | Abordagem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Comentário                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intervenção</b>        | Ponatinibe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Adequado.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Comparador</b>         | Dasatinibe ou nilotinibe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Adequado com ressalvas, uma vez que uma parcela da população poderia ser elegível a TCTH.<br>O demandante considerou que parte da população (50%) que não responde ao tratamento com ITQ seria elegível ao TCTH. |
| <b>População</b>          | Adultos com LMC, em Fase Crônica, nos quais o tratamento em 2ª linha com ITQs de 2ª geração (dasatinibe ou nilotinibe) falhou.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Adequado.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Cenários</b>           | 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%.<br><br>No cenário de referência, considerou-se que proporções iguais utilizariam dasatinibe ou nilotinibe. | Adequado                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Custos e recursos</b>  | Foram considerados custos de tratamento da LMC, custos de tratamento de eventos adversos e custos de acordo com a resposta aos tratamentos.                                                                                                                                                                                                                                                                            | Adequado                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Perspectiva</b>        | Foi adotada a perspectiva do SUS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Adequado.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Horizonte temporal</b> | 5 anos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Adequado.                                                                                                                                                                                                        |

| Parâmetro                       | Abordagem                                                                                                                                                 | Comentário |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Resultados</b>               | Os resultados foram apresentados por grupo (comparador e ponatinibe) para cada cenário considerado.                                                       | Adequado.  |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Foi realizada análise de sensibilidade considerando-se cada conjunto de fatores que geram os custos de tratamento nas populações tratadas com ponatinibe. | Adequado   |

**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.

### 7.1.8 População

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.

Para a prevalência foi adotado a quantidade de pacientes com leucemias em geral estimada pelo INCA para o triênio 2023 a 2025, a quantidade da população adulta com idade > 18 anos, estimada pelo IBGE, e dados da literatura com estimativas de pacientes em 2ª linha de tratamento que são refratários ou tornam-se resistentes aos inibidores de tirosina quinase de 2ª geração. Para a incidência foram utilizados os valores informados pelo INCA nas estimativas 2023 na qual foram estimados 4,75 e 3,95 novos casos de leucemias em geral por ano para cada 100.000 homens ou mulheres, respectivamente. Com base em dados da Agência Nacional de Saúde, assumiu-se que 75% dos pacientes com LMC no Brasil, são atendidos no SUS. Na **Tabela 4** estão as estimativas utilizadas para calcular a população elegível à demanda.

**Tabela 4.** Cálculo da população elegível ao uso de ponatinibe

| Cálculo da prevalência                      |           |        |                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------|-----------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| parâmetros                                  | proporção | valor  | fonte                                                                                                                                                                                                 |
| prevalência de casos de leucemias no Brasil | ---       | 11.540 | INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Leucemia. Síntese de Resultados e Comentários. Published 2023.                                                                       |
| população adulta com idade > 18 anos        | 77,5%     | 8.944  | Brasil - IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo 2022 - Panorama. Published 2023<br><a href="https://censo2022.ibge.gov.br/panorama">https://censo2022.ibge.gov.br/panorama</a> |
| pacientes com falha aos ITQ de 2ª geração   | 10%       | 894    | Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: An intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients.                    |

|                                                                                                     |            |            |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                     |            |            |             | <i>Blood.</i> 2012;119(8):1838-1843.<br>doi:10.1182/blood-2011-10-383000<br><br>Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2017;376(10):917-927.<br>doi:10.1056/nejmoa1609324                                                                                                                                                                              |
| população atendida no SUS                                                                           | 74,9%      |            | 671         | Brasil - ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar. Beneficiários de planos privados de saúde. Dados e Indicadores do Setor. Published 2023. Accessed April 3, 2023. <a href="https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-dosetor">https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-dosetor</a>                                                                           |
| cálculo da incidência anual                                                                         |            |            |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                     | homens     | mulheres   | total       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| população adulta com idade > 18 anos em 2022                                                        | 75.183.811 | 82.203.865 | 157.387.676 | Brasil - IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo 2022 - Panorama. Published 2023<br><a href="https://censo2022.ibge.gov.br/panorama">https://censo2022.ibge.gov.br/panorama</a>                                                                                                                                                                                                                                                |
| estimativa de novos casos de leucemia (todos os tipos)/100.000 habitantes por ano (taxas ajustadas) | 4,75       | 3,95       | ---         | INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estimativa do câncer no Brasil. Published 2023.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| novos casos de leucemias                                                                            | 3571       | 3247       | 6818        | INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estimativa do câncer no Brasil. Published 2023.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| quantidade de casos de LMC (15%)                                                                    |            |            | 2045        | Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. <i>Am J Hematol.</i> 2016;91(2):252-265. doi:10.1002/ajh.24275                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| quantidade de pacientes com falha aos ITQs de 2ª geração (10%)                                      |            |            | 205         | Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: An intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. <i>Blood.</i> 2012;119(8):1838-1843. doi:10.1182/blood-2011-10-383000<br><br>Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2017;376(10):917-927. doi:10.1056/nejmoa1609324 |

população  
atendida no SUS  
(75%)

153

Brasil - IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo 2022 - Panorama. Published 2023  
<https://censo2022.ibge.gov.br/panorama>

Brasil - ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar. Beneficiários de planos privados de saúde. Dados e Indicadores do Setor. Published 2023. Accessed April 3, 2023.  
<https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-dosetor>

### 7.1.9 Preços

Os mesmos valores assumidos para a avaliação econômica foram utilizados no estudo de impacto orçamentário (Tabela 5).

**Tabela 5.** Preço dos medicamentos inseridos na avaliação do impacto orçamentário.

| Medicamento                                   | preço                      |
|-----------------------------------------------|----------------------------|
| ponatinibe 15 mg<br>caixa com 30 comprimidos  | R\$ 7.878,52 <sup>1</sup>  |
| ponatinibe 45 mg<br>caixa com 30 comprimidos  | R\$ 17.778,27 <sup>1</sup> |
| dasatinibe 100 mg<br>caixa com 30 comprimidos | R\$ 2.186,70 <sup>2</sup>  |
| nilotinibe 200 mg<br>caixa com 112 cápsulas   | R\$ 2.542,40 <sup>2</sup>  |

<sup>1</sup>Preço CMED PMVG 18% com desconto 30%

<sup>2</sup>Compra pública registrada no BPS (menor valor em 2023)

### 7.2.0 Market share

O demandante assumiu um cenário base conservador e acrescentou dois cenários alternativos variando entre rápida e lenta introdução do medicamento para o tratamento (Tabela 6).

**Tabela 6.** Market share utilizado nos cálculos do impacto orçamentário

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

### 7.2.1 Resultados do estudo do impacto orçamentário e análise de sensibilidade – demandante

Considerando o cenário base, com *market share* variando de 10% a 40%, haveria gasto incremental de aproximadamente R\$ 1,3 milhões no primeiro ano e 29,8 milhões em cinco anos (**Figura 10**).

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

\*Pacientes que transitam de um ano para o outro, excluindo os que interromperam o tratamento por falha terapêutica ou óbito, acrescido de novos casos

**Figura 10.** Impacto orçamentário da incorporação de ponatinibe (cenário base).

**Fonte:** Dossiê do demandante; pág. 160.

O demandante estimou que, com a incorporação de ponatinibe haveria redução dos custos com transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e dos custos de acompanhamento destes pacientes, uma vez que a frequência de uso destes recursos seria reduzida. Com TCTH a redução seria de aproximadamente R\$ 11,8 milhões e no acompanhamento seria de aproximadamente R\$ 213 mil.

Nos cenários alternativos 1 e 2, com taxas de difusão variando de 20% a 50% (cenário alternativo 1), e 5% a 30% (cenário alternativo 2), respectivamente, os valores incrementais seriam de aproximadamente R\$ 2,7 milhões (cenário 1) e R\$ 678 mil (cenário 2) no primeiro ano, e de aproximadamente R\$ 43,6 milhões e R\$ 17,6 milhões para os cenários alternativos 1 e 2 em cinco anos (**Figura 11**).

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

**Figura 11.** Impacto orçamentário nos cenários alternativos 1 e 2.

**Fonte:** Dossiê do demandante; pág. 161.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As recomendações emitidas pelas agências de avaliação de ATS foram as seguintes:

**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 – Haute Autorité 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, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de pesquisa clínica da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos para o tratamento de adultos com Leucemia Mieloide Crônica de fase crônica, acelerada ou blástica, que mostram resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe na 2ª linha de tratamento.

A busca foi realizada em 08 de agosto de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: C921 Leucemia mielóide crônica (59).
- (2) ClinicalTrials.gov: *Chronic Myeloid Leukemia | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019* (60).
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Chronic myelocytic leukemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)* (61).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram identificadas três tecnologias em desenvolvimento no horizonte tecnológico descritas no **Quadro 15**.

**Quadro 15.** Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com Leucemia Mieloide Crônica de fase crônica, acelerada ou blástica, que mostram resistência ou intolerância ao dasatinibe ou nilotinibe na 2ª linha de tratamento.

| Princípio ativo       | Mecanismo de ação                                                 | Via de administração | Estudos de Eficácia                                                                   | Aprovação para a população em análise  | Avaliação Agências de ATS                        |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Asciminib (Scemblix®) | Inibidor de proteína Bcr e inibidor de tirosina quinase Abl       | Oral                 | Fase 3 <sup>A</sup> (62-64)                                                           | Anvisa: 2023<br>EMA: 2022<br>FDA: 2021 | NICE: 2022 (com acordo comercial)<br>CADTH: 2022 |
| Bosutinib (Bosulif®)  | Inibidor de tirosina quinase Abl e Src                            | Oral                 | Estudos finalizados, tecnologia já registrada há mais de 5 anos com exceção no Anvisa | Anvisa: 2022<br>EMA: 2013<br>FDA: 2012 | NICE: 2016<br>CADTH: 2015                        |
| Olverembatinib        | Inibidor de proteína Bcr e inibidor de tirosina quinase Abl e Kit | Oral                 | Fase 3 <sup>B</sup> (65,66)                                                           | Anvisa, EMA e FDA: sem registro        | NICE e CADTH: sem avaliação                      |

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em Agosto de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>A</sup> ativo, não recrutando

<sup>B</sup> recrutando

Asciminibe (ABL-001; Scemblix) é um inibidor oral potente de tirosina quinase ABL/BCR, ABL1, ao se direcionar especificamente ao bolso de ligação de miristoil ABL. Nos EUA, o medicamento é indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia (LMC Ph+) em fase crônica, previamente tratados com dois ou mais inibidores de tirosina quinase, e para o tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+ em fase

crônica com a mutação T315I. Na União Europeia, o medicamento é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LMC Ph+ em fase crônica previamente tratados com dois ou mais inibidores de tirosina quinase (61). Atualmente existem dois ensaios clínicos de fase 3 e um de fase 4 em andamento com previsão de finalização até 2026.

Bosutinibe é um inibidor de tirosina quinase Abl e Src oral. Na União Europeia, o bosutinibe é indicado para o tratamento de adultos com LMC Ph+ crônica, acelerada e em fase blástica, previamente tratados com um ou mais inibidores da tirosina quinase e para os quais o imatinibe, o nilotinibe e o dasatinibe não são apropriados, e para o tratamento da LMC Ph+ crônica em fase blástica recentemente diagnosticada (61). A tecnologia já está registrada para a população com resistência a outros inibidores de tirosina quinase desde 2012 no FDA. Seu registro na Anvisa é recente (2022) para a indicação na fase crônica recém-diagnosticada e para as fases crônica, acelerada ou blástica com resistência ou intolerância à terapia anterior.

Olverembatinibe é um novo inibidor de tirosina quinase BCR-ABL de terceira geração, que tem como alvo o receptor de tirosina quinase BCR-ABL e KIT fosforilado e não fosforilado, para o tratamento da leucemia mielóide crônica (61). Atualmente existem dois ensaios clínicos de fase 3 em andamento com previsão de finalização até 2025.

## 10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 46/2024 foi aberta durante o período de 7/6/2024 a 17/6/2024 e recebeu 38 inscrições. O representante informou que tem 36 anos, reside em Goiânia (GO) e foi diagnosticado com LMC em 2016. Iniciou a terapia com imatinibe e não obteve resultados positivos. Posteriormente, também fez uso de dasatinibe e de nilotinibe e estes medicamentos também não apresentaram respostas terapêuticas satisfatórias. Ele relatou que tais dificuldades no tratamento estavam relacionadas à mutação T315I da qual é portador.

Desse modo, em 2018, começou a utilizar o ponatinibe, que na ocasião ainda não tinha registro no Brasil e houve necessidade de importação. O participante destacou que, devido ao alto custo da tecnologia, ele vendeu bens para custear os primeiros três meses do tratamento. Após esse período, ele enfatizou que o acesso ao ponatinibe ocorre por meio de determinação judicial. Ele relatou que utiliza a tecnologia há aproximadamente seis anos e o medicamento tem apresentado resposta positiva no controle da doença. Além disso, o representante afirmou que o único evento adverso observado na sua experiência com a tecnologia avaliada foi a redução dos níveis de fertilidade. Entretanto, ele disse que foi alertado antes de começar a terapia e realizou o procedimento de congelamento de sêmen.

No mais, o participante salientou que segue sua rotina de vida normalmente, faz acompanhamento médico a cada seis meses e não utiliza outras tecnologias. Ao ser questionado sobre as dificuldades de acesso e a continuidade do tratamento, ele respondeu que já houve atraso no fornecimento do ponatinibe, contudo, nunca ocorreu a interrupção do uso.

O vídeo da 133ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

## 11. 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 fase crônica apresentaram SLP de 80% em 12 meses e de 53% em 60 meses. Pacientes na fase acelerada apresentam SLP de 55% e 22% em 12 e 36 meses, respectivamente. Para pacientes em crise blástica, 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 fase crônica, 49% na fase acelerada e de 9% em três anos para pacientes com crise blástica. Na comparação entre transplante de células tronco e ponatinibe, a SG em 24 e 48 meses foi maior em pacientes fase crônica e que receberam ponatinibe, sem diferença entre pacientes na fase aguda e inferior em pacientes em crise blástica 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.

Uma revisão sistemática 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 resultar em 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. A maioria dos estudos foi de braço único, o que não permitiu comparação direta entre os diferentes ITQ.

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade com valores diferentes dos apresentados na primeira submissão em 2022, utilizando um modelo de Markov com horizonte temporal de 30 anos comparando ponatinibe vs. dasatinibe/nilotinibe. Com os ajustes feitos para a submissão de 2024 a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 288.287,38 por QALY.

Na avaliação do impacto orçamentário, com ajustes na população elegível e nos valores dos medicamentos utilizados como comparadores na submissão de 2022, o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi estimado em valor aproximado de R\$ 29,8 milhões.

As cinco agências de ATS consultadas, recomendaram a inclusão deste medicamento no sistema de saúde dos respectivos países, alegando não apenas o benefício clínico, mas também por ser custo-efetivo em alguns casos.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos reunidos na 133ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de setembro de 2024, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração. Para esta decisão os membros consideraram a ausência de novas evidências e que o novo preço ofertado com desconto não resultou em valores de custo-efetividade e impacto orçamentário que justificassem a mudança na recomendação feita em 2023.

## 13. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 64 foi realizada entre os dias 07 de outubro e 29 de outubro de 2024. Foram recebidas 225 contribuições, sendo que 10 foram excluídas por se tratar de outra demanda. A maioria das contribuições elegíveis eram de profissionais de saúde, pacientes, familiar, amigo ou cuidador de paciente.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: (i) leitura de todas as contribuições, (ii) identificação e categorização das ideias centrais, e (iii) 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 (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Avaliação quantitativa

Dentre as 215 participações elegíveis, 99% discordou da recomendação preliminar da Conitec de não incorporar ponatinibe.

O perfil dos participantes está descrito na **Tabela 7**. A maioria se declarou como mulheres cisgênero (55,3%; n=119).

**Tabela 7.** Perfil dos participantes na consulta pública nº 64/2024

| Característica                            | Total |
|-------------------------------------------|-------|
| <b>Pessoa física</b>                      |       |
| Profissional de saúde                     | 72    |
| Interessado no tema                       | 26    |
| Familiar, amigo, cuidador de paciente     | 54    |
| Paciente                                  | 67    |
| <b>Pessoa jurídica</b>                    |       |
| Empresa                                   | 0     |
| Empresa fabricante da tecnologia avaliada | 1     |
| Instituição de saúde                      | 1     |
| Secretaria Estadual de Saúde              | 0     |
| Sociedade médica                          | 1     |
| Organização da Sociedade Civil            | 4     |

Com relação às características demográficas, a cor branca predominou em 65%, 57% do gênero feminino e 53% eram da região sudeste do Brasil (**Tabela 8**).

**Tabela 8.** Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 64/2024

| Característica      | Total (%) |
|---------------------|-----------|
| <b>Cor ou Etnia</b> |           |
| Amarelo             | 1 (1)     |
| Branco              | 146 (65)  |
| Indígena            | 0         |
| Pardo               | 67(30)    |
| Preto               | 11(5)     |
| <b>Faixa etária</b> |           |
| Menor de 18 anos    | 0         |
| 18 a 24 anos        | 13 (6)    |
| 25 a 39 anos        | 67 (32)   |
| 40 a 59 anos        | 103 (50)  |
| 60 anos ou mais     | 24 (12)   |

| Regiões brasileiras |          |
|---------------------|----------|
| Norte               | 10 (4)   |
| Nordeste            | 47 (21)  |
| Sul                 | 29 (13)  |
| Sudeste             | 119 (53) |
| Centro-oeste        | 20 (9)   |

Quanto à experiência com ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, 113 pessoas (52,6%) responderam já terem tido experiência com esse medicamento e 149 pessoas (69,3%) afirmaram ter experiência com outros medicamentos, produtos ou procedimentos para a doença. Das 215 contribuições consideradas válidas, 213 (99,1%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS e duas não tinha opinião formada sobre a incorporação.

### 13.1.1 Contribuições para o tópico evidências científicas

Os participantes destacaram os pontos positivos dos estudos já incluídos no relatório e acrescentaram dois estudos. O estudo de Kantarjian et.al (2022) já havia sido enviado anteriormente pelo demandante. Não foi incluído nas análises por não atender aos critérios de elegibilidade. O estudo de Takahashi et.al (2024) foi publicado em agosto de 2024. Trata-se de um estudo de farmacovigilância pós-marketing para obter dados de mundo real sobre o uso de ponatinibe em pacientes japoneses com LMC resistente ou intolerante a outros inibidores de tirosina quinase. As notificações foram coletadas periodicamente no período de novembro de 2016 e junho de 2018. O período de observação foi de dois anos ou até o término de uso do ponatinibe (67).

Os autores definiram como reação adversa grave os eventos que necessitaram de hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização, causou malformação congênita, resultou em deficiência ou incapacidade persistente ou significativa, colocou a vida em risco ou resultou em morte (67).

O período de vigilância focou na incidência de eventos adversos oclusivos (EAO). Adotou-se termos relacionados à isquemia vascular ou trombose. A taxa de incidência foi calculada como o número de primeiros eventos durante a observação dividido pelo total de expostos durante a observação multiplicado por 100. Além dos eventos adversos, também foram observados os desfechos de eficácia (67).

Foram coletados 724 formulários, todos elegíveis para análise de segurança e 608 para eficácia, o que representa uma perda de informação acima de 10% dos pacientes. O principal motivo para exclusão das análises de eficácia foi a ausência da avaliação dos desfechos. Foram incluídos 193 pacientes com LMC na fase crônica, 32 na fase acelerada, 103 na fase blástica. Também houve a inclusão de 390 pacientes (53,8%) com leucemia linfóide aguda (LLA). A maioria dos pacientes (68,0%) tinha algum tipo de comorbidade: hipertensão (27%), diabetes (20%), dislipidemia (20%), doença

isquêmica (7%). Aproximadamente metade dos pacientes (48,5%) tinham recebido um inibidor de tirosina quinase previamente. Mutação T315I foi identificada em 24% dos pacientes (67).

A dose inicial administrada foi de 15 mg ou 30 mg em 79,8% dos pacientes e 45 mg em 19,8%. Reações adversas foram observadas em 58,3% dos pacientes, sendo as mais comuns: plaquetopenia (8,1%), hipertensão (7,7%), rash (5,6%), neutropenia (4,3%). Na análise de regressão logística univariada foi observada associação significativa entre a reação adversa e idade (OR 1,0; IC95% 1,0 a 1,02), hipertensão (OR 1,7; IC95% 1,2 a 2,4), diabetes (OR 1,4; IC95% 1,0 a 2,1), entre outros (67).

A incidência de EAO foi de 6,5%, nos pacientes com LMC fase crônica a incidência foi de 6,2% e nos pacientes com LLA foi de 5,9%. A incidência ajustada pela exposição por 100 pessoas-ano foi de 4,5 nos pacientes com LMC fase crônica. Os EAO mais comuns foram infarto cerebral (1,52%; 11/724), coagulação intravascular disseminada (0,83%; 6/724) e infarto do miocárdio (0,69%; 5/724). Ocorreram oito EAO que causaram morte (67).

As taxas de incidência cumulativa de eventos cerebrovascular, cardiovascular e arterial periférico foram de 2,5, 1,3 e 0,6% (após 1 ano). Na análise de regressão logística univariada, novamente a idade, hipertensão e diabetes foram fatores com significativa associação com a ocorrência de EAO (67).

Como os dados de eficácia não foram obtidos de 16% dos pacientes, inserindo risco de viés importante, e considerando que outros estudos já foram utilizados para tal análise, estes dados não foram adicionados neste relatório.

A respeito da segurança do medicamento, a Secretaria Executiva solicitou à gerência de farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) o relatório de notificação de reações adversas no Brasil. No período de 2021 a 2024 foram recebidas 120 notificações, das quais, três foram categorizadas como distúrbios vasculares, a maioria foram eventos de trombocitopenia (n=8), nenhum de oclusão vascular. Ocorreram 26 óbitos.

A empresa detentora do registro do medicamento também contribuiu com informações que submeteram à Anvisa em março de 2024. No relatório periódico de avaliação benefício-risco referente ao período de 12/2022 a 12/2023, no qual 260 pacientes utilizaram o medicamento no Brasil, foram reportados para a empresa a ocorrência de cinco eventos cardíacos (3 graves) e uma desordem vascular.

#### 13.1.2 Contribuições para o tópico avaliação econômica

Não foram recebidas contribuições adicionais para a avaliação econômica já inserida neste relatório.

O demandante não propôs novo preço e manteve o *market-share* da análise de impacto orçamentário com a justificativa de que se a incorporação do ponatinibe não for acompanhada de algum ajuste no valor da APAC é improvável que a adoção do medicamento seja rápida.

## 13.2 Avaliação qualitativa

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

Nas opiniões relacionadas à incorporação, destaca-se a garantia do direito à saúde e ao acesso a uma opção terapêutica com efetividade comprovada, capaz de impactar positivamente a qualidade de vida dos(as) pacientes. Além disso, na visão dos participantes, essa incorporação pode possibilitar um prognóstico mais favorável, incluindo o retardamento da necessidade de TMO.

### **Direito à saúde**

As contribuições da consulta pública destacaram o direito à saúde e à vida. Entre os principais argumentos apresentados, ressalta-se a necessidade de acesso a um tratamento efetivo, seguro e capaz de minimizar a necessidade de TMO, o que impacta diretamente na qualidade de vida e na sobrevivência dos pacientes. Conforme expresso por um familiar ou cuidador: "Todo paciente com LMC tem o direito de ter acesso ao melhor e mais adequado tratamento prescrito pelo médico ou órgão competente."

Outro participante reforçou que a incorporação do ponatinibe ao SUS seria uma oportunidade para assegurar que os pacientes tenham acesso ao medicamento e, assim, possam realizar o tratamento necessário para preservar a vida: "A incorporação da medicação ao SUS dá a oportunidade dos pacientes terem acesso à medicação, de fazer o tratamento e, assim, poder ter oportunidade de viver" (Profissional de saúde).

O alto custo do ponatinibe foi amplamente apontado como uma barreira significativa, evidenciando a importância de sua inclusão no SUS para reduzir desigualdades no acesso. Como relatado por um interessado no tema:

Acesso igualitário ao tratamento inovador: o Ponatinibe é um medicamento de alto custo, o que torna seu acesso extremamente difícil para muitos pacientes sem recursos. A inclusão do Ponatinibe no SUS permitiria que pacientes em todo o país tivessem acesso ao tratamento de forma igualitária, reduzindo as desigualdades no tratamento oncológico. (Interessado no tema).

Além disso, foi destacado que o medicamento preenche uma lacuna importante no cuidado de pacientes com LMC, especialmente para aqueles que não respondem aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Segundo um cuidador:

Acredito que, por se tratar de um medicamento que vai atender às pessoas com LMC após a falha dos tratamentos atualmente ofertados no SUS, a incorporação do Cloridrato de Ponatinibe garantiria o tratamento integral dessas pessoas, acompanhando a progressão da doença e oferecendo um tratamento adequado para a fase em que o(a) paciente com LMC se encontra. (Familiar, amigo ou cuidador)

Relatos pessoais reforçam a importância do medicamento para evitar procedimentos invasivos, como o TMO:

Acho que o Ponatinibe deve ser incorporado ao SUS, pois esse remédio me salvou; sem ele, teria que fazer um transplante de medula. [...]. Muitas pessoas não têm plano de saúde e dependem do SUS. Por isso, é fundamental que esse remédio seja incorporado no SUS para que outras pessoas também consigam ter uma resposta molecular e não precisem recorrer a um transplante. (Paciente)

## **Acesso**

Entre as contribuições relacionadas ao acesso à tecnologia, destacaram-se relatos sobre as limitações dos medicamentos atualmente disponíveis no SUS para atender às necessidades dos pacientes com LMC. Conforme apontado por uma empresa: "Existe uma demanda não atendida em torno de 20% dos pacientes portadores de LMC refratários à primeira e segunda linha de tratamento. O Ponatinibe atenderia essa população."

Um profissional de saúde que atua no SUS destacou as dificuldades enfrentadas no cuidado desses pacientes: "Trabalho na rede SUS e sofremos quando o paciente se torna refratário às linhas de tratamento já existentes, ficando de mãos atadas e vendo a doença do paciente progredir e sua sobrevida diminuir."

Foram mencionadas, ainda, as barreiras burocráticas enfrentadas para acessar tratamentos, especialmente a necessidade de judicialização, que pode atrasar o início da terapia, segundo relatado por um paciente: "Muitos pacientes não respondem às outras medicações e são indicados ao uso do Ponatinibe. Porém, a demora e a burocracia em ter que judicializar o acesso pode levar mais de seis meses, colocando em risco a progressão da doença para a fase terminal."

A responsabilidade do governo em assegurar o tratamento para famílias em situação de vulnerabilidade também foi destacada, como expresso por um cuidador: "Acredito que o governo deva, sim, disponibilizar este tratamento, pois irá atingir muitas famílias necessitadas que não possuem condições apropriadas. Somente o governo é capaz de fazer algo por estas pessoas, ajudando a combater a doença e obter resultados positivos."

## **Efetividade**

A efetividade do ponatinibe foi amplamente destacada como justificativa para sua incorporação ao SUS. A tecnologia avaliada é vista tanto como uma nova opção terapêutica para pacientes que não responderam aos tratamentos de primeira e segunda linhas quanto como uma estratégia crucial para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes.

[...] 1) o medicamento é fundamental para a manutenção da vida dos pacientes que não obtiveram sucesso no tratamento com outros medicamentos; 2) o medicamento constitui uma importante alternativa para os pacientes que lidam com efeitos colaterais muito expressivos causados por outros medicamentos. (Paciente)

Quanto mais alternativas de tratamento tivermos, melhor será para a expectativa e qualidade de vida dos pacientes. Embora eu esteja fazendo tratamento com imatinibe, não sei se precisarei de outras opções no futuro. A incorporação deste medicamento ao SUS trará mais conforto e longevidade para aqueles que hoje precisam de uma terceira linha de tratamento. (Paciente)

Além disso, o ponatinibe tem o potencial de reduzir ou de adiar a necessidade de TMO, considerado um procedimento invasivo, de alto risco e custo.

Acredito que a incorporação do Ponatinibe ao SUS é essencial, pois ele representa minha única esperança de sobrevida, sem precisar me submeter a um transplante de medula óssea, que envolve riscos graves como a doença do enxerto contra o hospedeiro. (Paciente)

Tenho amigos com leucemia que estão em tratamento com o segundo medicamento disponível, uma vez que o primeiro não apresentou resposta positiva. Caso o segundo remédio também não seja eficaz, será necessário buscar outras alternativas antes de recorrer ao transplante. (Familiar, amigo ou cuidador)

Os pacientes precisam ter acesso ao maior número de medicamentos possível, para evitar o tratamento de maior risco, que é o transplante. (Familiar, amigo ou cuidador)

Profissionais de saúde também destacam a efetividade do ponatinibe, especialmente para pacientes com resistência ou intolerância a outros tratamentos:

O Ponatinibe oferece respostas duradouras em pacientes com LMC que não responderam a outros tratamentos, reduzindo significativamente a progressão da doença e melhorando a sobrevida. Para aqueles com resistência ou intolerância a outros inibidores de tirosina quinase (TKIs), o Ponatinibe representa uma alternativa crucial, prevenindo a evolução para formas mais agressivas da leucemia. (Profissional de saúde)

Além disso, um familiar de paciente sublinha a importância do ponatinibe como última possibilidade terapêutica antes do transplante: "A terceira linha de tratamento muitas vezes é a última esperança para os pacientes antes do transplante. Garantir o acesso a esse medicamento de forma pública pode aumentar significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes."

### 13.2.1 Experiência com a tecnologia em avaliação

#### 13.2.1.1 Experiências positivas com a tecnologia em avaliação

##### **Efetividade**

Os participantes que tiveram experiência com a tecnologia relataram a efetividade do ponatinibe no controle ou melhora da LMC. Os profissionais de saúde falam de uma resposta excelente na redução das células tumorais, traduzida em exames clínicos, como o BCR-ABL. Alguns referiram remissão da doença, resposta duradoura e aumento da sobrevida, destacando o uso desse medicamento para pacientes com intolerância ou resistência aos inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração, ou seja, os pacientes refratários, e para os pacientes portadores de mutação T315i. Neste último caso, mencionando que teriam resposta exclusiva ao ponatinibe e não aos outros medicamentos.

Os pacientes e cuidadores descreveram efeitos de melhora sintomatológica, como aumento da disposição, ganho de peso e melhora da reação cutânea e interrupção de transfusão de sangue de forma continuada.

Melhor resposta no controle da LMC, verificadas através de exames de análises quantitativas do BCR/ABL. (Profissional de saúde)

Percebi grande melhora e estabilidade do quadro do paciente. Após tentativa com outros tratamentos de primeira e segunda linha, só o Ponatinibe conseguiu estabilizar e estagnar o avanço da doença. (Profissional de saúde)

Tenho um paciente utilizando a medicação desde novembro/2021, falhou a todos os outros ITK. Ele tem a mutação T315i. No momento, encontra-se estável, levando a vida normalmente. Inclusive, conseguiu ser pai. (Profissional de saúde)

Tive resposta com o ponatinibe, já tomo há 2 anos e 4 meses. Iniciei com 3 comprimidos e, em abril deste ano, passei para 1 comprimido e respondo bem. (Paciente)

Resposta positiva ao medicamento. Minhas taxas sanguíneas voltaram ao padrão de normalidade, não necessitando mais de transfusão de sangue e plaquetas continuamente em torno de dois em dois dias. (Paciente)

Observou melhora nas reações de pele, unhas, exames laboratoriais e melhora dos sintomas. (Cuidador/a ou responsável)

## **Qualidade de vida**

Alguns participantes da CP mencionaram que, em decorrência da melhora ou controle da doença, após o uso do ponatinibe, houve melhora da qualidade de vida dos pacientes, manifestada pelo retorno às suas atividades, como o estudo e o trabalho.

O uso do medicamento permite o controle da doença, impedindo o avanço, agravamento ou complicações. Além disso, a medicação em avaliação me permite ter qualidade de vida, trabalhar, estudar, o que talvez sem o uso não seria possível. (Paciente)

Os inibidores da tirosina quinase mudaram a evolução da LMC, dando qualidade de vida aos pacientes e chaves de cura. A maioria dos pacientes entra em remissão completa, com resposta maior e doença indetectável através de exames de alta precisão, PCR quantitativo. (Profissional de saúde)

## **Segurança, tolerabilidade e adesão**

Há referências ao perfil de segurança do medicamento com uma menor quantidade de eventos adversos e facilidade de manejo.

Ele tem excelente potência e resgatou da progressão todos os pacientes nos quais utilizei, com poucos eventos adversos, porém todos manejáveis. Tenho diversos pacientes ainda em uso com controle da doença e sem quaisquer sintomas ou eventos adversos. (Profissional de saúde)

Os profissionais de saúde indicaram ainda a facilidade e a comodidade do uso do ponatinibe, por ser de administração oral, favorecendo a adesão do paciente.

(...). Além disso, a administração do medicamento é facilitada por sua forma oral, o que permite maior adesão ao tratamento e comodidade para o paciente, que pode fazer uso em casa. A possibilidade de monitorar as respostas moleculares com exames periódicos também proporciona uma visão clara da eficácia e da adaptação do tratamento, permitindo ajustes conforme necessário para otimizar os resultados. (Profissional de saúde)

### **Opção terapêutica**

Para os profissionais de saúde, o ponatinibe apresenta-se como opção terapêutica no SUS, justificando-a pela resposta obtida por pacientes refratários a outros medicamentos, além da sua exclusividade na resposta à LMC com mutações como a T315I. Assim, destacam os riscos de morte de pacientes que precisam de transplante de medula, bem como daqueles que sofrem com o agravamento o quadro da LMC.

A falta de opções terapêuticas eficazes para pacientes com LMC em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração destaca a urgência da inclusão do Ponatinibe. Pacientes com mutações T315I também não respondem a outros TKIs e o TMO pode levar à morte de até 50% dos pacientes por complicações, ou evolução da doença. (Profissional de saúde)

#### **13.2.1.2 Dificuldades e limitações na experiência com a tecnologia em avaliação**

##### **Eventos adversos e outras dificuldades**

Foram mencionados eventos adversos relacionados ao uso do ponatinibe, como citopenias, toxicidade hematológica e eventos cardiovasculares. Pelos relatos de profissionais, esses eventos exigem monitoramento, “o que pode ser desgastante para o paciente”, mas alguns deles são de fácil manejo com redução da dose. Também foram referidos eventos adversos leves, como reações na pele, sonolência e fraqueza.

Toxicidades manejáveis com ajuste de dose (plaquetopenia / neutropenia), que pode ser reduzida quando paciente obtém respostas profundas. (Profissional de saúde)

Pode causar citopenias, tenho outro paciente que não tolerou dose cheia devido a toxicidade hematológica. (Profissional de saúde)

Os principais pontos de atenção em relação ao medicamento em avaliação é a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, como infartos, acidentes vasculares encefálicos e oclusões arteriais. Nesse sentido, é importante realizar o seguimento dos pacientes em relação aos fatores de risco cardiovascular, como estímulo da prática de atividades físicas, controle de colesterol, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. (Profissional de saúde)

A necessidade de monitoramento frequente também aumenta a complexidade do tratamento, o que pode ser desgastante para o paciente. (Profissional de saúde)

Há efeitos colaterais e, no início, sentia sono e dor de cabeça, mas, no momento, não estou mais tendo quaisquer efeitos colaterais. (Paciente)

Apenas no começo do tratamento tive dores de cabeça e nas articulações, dor na lombar puxando para as pernas. Atualmente, já há alguns meses de tratamento, estou praticamente sem reação. (Paciente)

A fase de adaptação inicial foi difícil, sendo necessário reduzir a dose até adaptação completa, pois teve aumento da pressão arterial e fraqueza. (Cuidador ou responsável)

Observei reação na pele no início, mas que melhorou com manejo feito pelo médico. (Cuidador ou responsável)

### Custo e dificuldade de acesso à tecnologia

Há menções, entre os respondentes, ao difícil acesso ao medicamento. Os profissionais de saúde referiram-se com frequência ao alto custo e aos efeitos deletérios da impossibilidade do uso do medicamento sobre a saúde dos pacientes.

Só ter acesso na rede privada. (Cuidador/a ou responsável)

A principal dificuldade tem sido a demora e ausência no fornecimento da medicação, o que pode favorecer a perda da resposta terapêutica do medicamento, sendo um retrocesso. (Paciente)

Não ter acesso ao medicamento no SUS. E, pela falta de acesso, os pacientes são encaminhados para Transplante de Medula óssea, porém, muitas vezes, devido às comorbidades e dificuldades de achar doadores de medula óssea, os pacientes não conseguem realizar o TMO. (Profissional de saúde)

### 13.2.2 Experiência com outras tecnologias

Do total de respondentes, 69,8% (n=156) disseram ter experiência com outras tecnologias: 69 como profissionais de saúde, 62 como pacientes e 25 como cuidadores ou responsáveis. Após customização (substituição do nome comercial pelo princípio ativo, fusão de sinônimos etc.), identificaram-se 15 tecnologias alternativas ou complementares ao ponatinibe.

Como se pode visualizar na nuvem de palavras a seguir (Figura 12), os medicamentos mais citados foram os inibidores de tirosina quinase preconizados como tratamentos de primeira e segunda linhas: imatinibe (n = 121; 36,7%), dasatinibe (n = 93; 28,2%) e nilotinibe (n = 91; 27,6%).

Os outros antineoplásicos citados foram: hidroxiureia (n = 7; 2,1%); asciminibe (n = 6; 1,8%); bosutinibe (n = 2; 0,6%); bortezomibe (n = 1; 0,3%); bussulfano (n = 1; 0,3%) e citarabina (n = 1; 0,3%).

As demais tecnologias mencionadas foram: o transplante de medula óssea (n = 2; 0,6%), o alopurinol (antigotoso: n = 1; 0,3%), o daratumumabe (anticorpo monoclonal humano: n = 1; 0,3%), o alfa interferon (imunomodulador: n = 1; 0,3%), a morfina (n = 1; 0,3%) e a ondansetrona (antiemético antinauseante: n = 1; 0,3%).

**Figura 12.** Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 64/2024.



Fonte: Consulta Pública nº 64/2024, Conitec.

De modo geral, os inibidores de tirosina quinase disponíveis no SUS são considerados efetivos no controle da doença enquanto tratamentos de primeira e segunda linha. Entre seus efeitos positivos, foram citados: a comodidade do uso, a segurança, a resposta molecular profunda, o aumento de sobrevida global com qualidade de vida.

Fácil administração por ser medicação oral, ótima tolerância com poucos efeitos colaterais e segurança adequada, em geral boa resposta clínica, com pacientes atingindo resposta molecular com remissão da leucemia (Profissional de saúde)

São excelentes, esses medicamentos salvam vidas. Quando não se tinha essas medicações a expectativa de vida de um paciente com LMC era de em média 5 anos fazendo a transplante de medula, hoje com essas medicações vivemos com uma expectativa equivalente da população saudável. (Paciente)

Porém, para alguns pacientes de alto risco que apresentam falha terapêutica após um certo tempo de tratamento e/ou são portadores da mutação T315I, essas tecnologias são insuficientes, além de ineficientes:

Para o grupo de paciente refratário ou que tenha mutação T315I, não há medicamento disponível no SUS. (Profissional de saúde)

Perda de resposta ao tratamento, desenvolvimento de mutação, necessidade de ajuste de dose, progressão da doença. (Profissional de saúde)

Aos inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda linhas foram também associados, de modo genérico, os seguintes eventos adversos: “Assim como qualquer medicamento, o imatinibe, nilotinibe e dasatinibe podem apresentar efeitos colaterais importantes, como dores de cabeça, cansaço, irritações na pele, dores ósseas e outros” (Cuidador ou responsável).

Em relação ao mesilato de imatinibe, em particular, os seguintes efeitos positivos foram ressaltados: controle e/ou remissão da doença, ganho de qualidade de vida e de sobrevida:

Imatinibe. Medicamento de uso em larga escala, com vários anos no mercado e respostas inquestionáveis. (Profissional de saúde)

Faço uso há 23 anos. Usando 400 mg diário. [...] tem me dado uma sobrevivência ao longo desse tempo. Sem ele não sei o que já teria ocorrido. (Paciente)

Os eventos adversos mencionados foram: enjoo, tontura, fadiga inchaço, alergia, palidez, toxicidade hepática e cardíaca, dor nos pés, distúrbios digestivos, edema palpebral, lesões dermatológicas, irritabilidade e perda de resposta (falha terapêutica): “Imatinibe possui um perfil excelente de toxicidade, porém é [o inibidor de tirosina quinase] que possui menor abrangência em termos de cobertura de mutações do gene ABL1” (Profissional de saúde).

No caso do dasatinibe, sua efetividade como tratamento de segunda linha é reconhecida, podendo propiciar uma “resposta molecular positiva” (Paciente) e o controle e/ou remissão da doença.

Quando iniciei o dasatinibe, minhas taxas sanguíneas diminuíram mais ainda a cada dose que eu tomava. (Paciente)

[R]esposta sistemática do hemograma com estabilização clínica. (Profissional de saúde)

No entanto, os respondentes relataram múltiplos eventos adversos relacionados a essa tecnologia, tais como: distúrbios pulmonares (especialmente derrames pleurais) e cardiológicos, neutropenia, cansaço, tontura, dor em várias partes do corpo, reações na pele, além da eventual falha terapêutica.

Dasatinibe é associado com a ocorrência de derrames cavitários (derrame pleural, ascite, derrame pericárdico) e hipertensão arterial pulmonar. (Profissional de saúde)

Dasatinibe. [...] Muita reação na pele, a fadiga continuou e os exames de sangue sempre estavam abaixo dos limites normais (Cuidador ou responsável)

Tive muitas dores nas pernas, um cansaço pra andar, levantar, dor de cabeça muito forte que quando eu estava sentado ficava com bastante tontura ao levantar. Comecei a sentir gosto de sangue quando vi minha gengiva sangrava por nada ao qual evitei muitas vezes de escovar os dentes com medo. (Paciente)

Quando se trata do nilotinibe, outro tratamento de segunda linha, é associado a uma “resposta molecular profunda” (Paciente), ao controle da doença, ao crescimento do cabelo e a uma melhor qualidade de vida. Porém, além da eventual perda de resposta, uma grande quantidade de efeitos negativos, “muito expressivos” (Paciente), do nilotinibe foram citados:

[...] o risco de eventos cardiovasculares [...] é mais significativo com o nilotinibe, além de toxicidade hepática e problemas gastrointestinais. (Profissional de saúde)

Irritação na pele e líquido incolor que escorre pelos olhos e nariz. (Paciente)

[...] muita dor nas articulações, musculares e tb nos ossos. Boca amarga sempre e muita palidez, queda capilar bem acentuada, cansaço ao fazer coisas simples. (Paciente)

Com o nilotinibe em uso há 8 anos, tive aumento das taxas de glicose, aumento da pressão arterial, aumento das taxas do fígado, pólipos no estômago. (Paciente)

Finalmente, respondentes enfatizaram que a troca entre inibidores de tirosina quinase de segunda linha se torna eficaz numa minoria dos casos.

[...] não é eficaz para mais de 70% dos pacientes. (Profissional de saúde)

[...] tem taxas de sucesso muito baixas, sobretudo porque não atuam sobre a mutação T315i. (Profissional de saúde)

### 13.2.3 Considerações finais

Por meio da consulta pública, os participantes defenderam a incorporação do ponatinibe no SUS como garantia do direito à saúde e do acesso a uma opção terapêutica com efetividade comprovada, sobretudo para pacientes que apresentaram intolerância ou resistência aos inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração e para os pacientes portadores de mutação T315i, alteração gênica sobre a qual o ponatinibe seria o único medicamento a produzir efeito terapêutico. Além disso, enfatizaram que a tecnologia é capaz de impactar positivamente a qualidade de vida dos pacientes pelo controle da LMC, retorno a atividades fundamentais da vida, aumento da sobrevida e retardamento da necessidade de transplante de medula óssea.

Os participantes com experiência no uso da tecnologia informaram redução de sintomas, remissão da doença, resposta rápida e duradoura e aumento da sobrevida, além de perfil de segurança, tolerabilidade e fácil adesão relacionados ao seu uso, corroborando a necessidade da disponibilidade deste medicamento como opção terapêutica no SUS. Como aspectos negativos, citaram efeitos adversos pelo seu uso, sobretudo citopenias, hematotoxicidade e eventos cardiovasculares, alguns manejáveis por meio de redução da dose.

13.3 Informações adicionais pós consulta pública

Na 136ª reunião da Conitec realizada no dia 04 de dezembro de 2024 os representantes da empresa Pint Pharma apresentaram uma oferta de desconto no preço do medicamento (**Tabela 9**). Em função disso, os membros do Comitê de Medicamentos solicitaram para a técnica da CGATS apresentar os resultados da avaliação econômica e do impacto orçamentário na reunião extraordinária.

| Tabela 9. Preço do medicamento ponatinibe com nova proposta de desconto |               |          |                      |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|----------|----------------------|
| Apresentação                                                            | PMVG 18%      | Desconto | Preço do medicamento |
| 15 mg, 30 comprimidos                                                   | R\$ 11.761,51 | 62,39%   | R\$ 4.423,40         |
| 45 mg, 30 comprimidos                                                   | R\$ 26.540,42 | 50,0%    | R\$ 13.270,21        |

No dia 11 de dezembro de 2024 foram apresentados os resultados com os valores atualizados na 21ª reunião extraordinária. O custo anual do tratamento administrando 1 comprimido de 45 mg ou 3 comprimidos de 15 mg por dia é de R\$ 161.454,00. Segundo a representante da empresa, está tramitando na Anvisa a revisão da bula para que conste a posologia de 1 comprimido de 15 mg por dia, indicada para pacientes que iniciaram o tratamento com a posologia de 1 comprimido de 45 mg por dia e atingiram resposta citogenética completa.

Na avaliação econômica, a razão de custo efetividade incremental por QALY é de R\$ 143.962,15. Na análise do impacto orçamentário, mantendo-se o *market share* proposto pela empresa e a quantidade de pacientes em tratamento informadas na seção 7.1 deste relatório, o incremento seria de aproximadamente R\$ 1,8 milhões no primeiro ano, totalizando R\$ 33,7 milhões em 5 anos, considerando o *market share* mais conservador. Os valores enviados pela empresa em resposta ao ofício nº 41/2024 diferem um pouco dos valores calculados no modelo econômico submetido pela própria empresa, variando de R\$ 1 milhão a R\$ 2 milhões a menos. Na Figura 13 constam os valores calculados no modelo, aplicando-se o preço do medicamento com o desconto registrado no documento enviado pela empresa em resposta ao ofício (tabela 9).

Figura 13. Impacto orçamentário nos cenários alternativos 1 e 2.

**Fonte:** Modelo econômico do demandante.

## 14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC presentes na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11/12/2024, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Na 136ª reunião ordinária da CONITEC (retorno da Consulta Pública) realizada no dia 04/12/2024 a empresa Pint Pharma apresentou uma nova proposta de desconto. A pedido dos membros do comitê, foi solicitado por meio de ofício a formalização da proposta para recalcular a avaliação econômica e impacto orçamentário. A empresa propôs o desconto de 62% sobre o PMVG 18% para a apresentação de 15 mg e 50% para a apresentação de 45 mg, sendo os novos cálculos de avaliação econômica e de impacto orçamentário apresentados na 21ª Reunião Extraordinária da Conitec. A decisão para incorporação se baseou na discussão sobre a ausência de uma alternativa terapêutica para a 3ª linha de tratamento, a qual considerou as limitações dos estudos clínicos, a incerteza sobre a magnitude de efeito, a probabilidade de que o medicamento seja eficaz e seguro com base nas experiências clínicas dos especialistas e relatórios de farmacovigilância, e a eficiência econômica gerada com o desconto ofertado pela empresa. Para a incorporação a CONITEC considerou que o desconto ofertado será aplicado independentemente do modelo de compra. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 957/2024.

## 15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 6, DE 31 DE JANEIRO DE 2025

Torna pública a decisão de 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 aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Ref.: 25000.057548/2024-38.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL 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 11.798, de 28 de novembro 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 Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, ponatinibe para tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde 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, Sauße 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. 2023 [cited 2024 Jul 15]. Estimativa 2023: 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, Niesiołędzka-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](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. Haute Autorité 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. 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.
52. Ponatinib cost effective third-line option for chronic phase CML. *PharmacoEcon Outcomes News*. 2019 Jun 29;831(1):25–25.
53. 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.
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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.
58. 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>
59. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. Acesso em 08 de agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>

60. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acesso em 08 de agosto de 2024. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=osteoporosis%20AND%20Glucocorticoid&studyComp=2019-01-01 &aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr](https://clinicaltrials.gov/search?cond=osteoporosis%20AND%20Glucocorticoid&studyComp=2019-01-01&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr)
61. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acesso em 08 de agosto de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
62. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948333> . Acesso em 08 agosto de 2024.
63. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106779> . Acesso em 08 agosto de 2024.
64. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427811> . Acesso em 08 agosto de 2024.
65. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06423911> . Acesso em 08 agosto de 2024.
66. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05311943> . Acesso em 08 agosto de 2024.
67. Takahashi N, Kondo T, Ikari Y, et al. Real-world outcomes of ponatinib treatment in 724 patients with CML and Ph+ ALL: a post-marketing surveillance study with a special interest in arterial occlusive events in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2024;54(8):930-938. doi:10.1093/jjco/hyae061

## 17. APÊNDICES

### Apêndice 1. Patente

#### 1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 01 de julho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: ["\"ponatinib hydrochloride\""]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

#### 2. Patentes

| Número do Depósito no INPI | Título                           | Titular                          | Prazo de Validade |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| PI0621098                  | Compostos heteroarila bicíclicos | Ariad pharmaceuticals, INC. (US) | 22/12/2026        |

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 19 jul. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP) Acesso em 19 jul. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 19 jul. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 19 jul. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 19 jul. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 19 jul. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em  
<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 19 jul. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 19 jul. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em  
<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 19 jul. de 2024.

Apêndice 2. 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 82                |

|        |                                                                                       |   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|---|
|        | "iclusig" OR "AP24534" OR "AP 24534"                                                  |   |
| LILACS | (chronic myeloid leukemia) AND "ponatinib" OR "iclusig" OR "AP24534"<br>OR "AP 24534" | 0 |

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

Apêndice 3. Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pela Secretaria Executiva.

| 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])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 815               |
| 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, | 2.492             |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|              | <p>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'</p> <p>#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'</p> <p>#3 #1 AND #2 AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)</p> |              |
| <b>Total</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>3.307</b> |

#### Apêndice 4. Estudos excluídos na fase de elegibilidade.

| Estudo                             | Justificativa                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atallah et al., 2023               | Revisão sistemática com estudos utilizando inibidores de tirosina quinase em 1ª, 2ª e demais linhas.                                                                                                                                 |
| Breccia et al., 2018 (1)           | Ponatinibe foi utilizado em segunda linha e não em terceira linha.                                                                                                                                                                   |
| 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                                                                                                                                                            |
| Douxhils et al., 2016 (8)          | Revisão sistemática que inclui somente o estudo EPIC, que incluiu pacientes que utilizaram ponatinibe como primeira linha de tratamento                                                                                              |
| 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 – análise dos eventos oclusivos arterial feito por comitê de julgamento 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)          | Publicação com resultado de cinco pacientes, caracterizando uma série de casos.                                                                                                                                                      |
| Santoro et al., 2019 (18)          | Informações clínicas incompletas                                                                                                                                                                                                     |
| Shacham-Abulafia et al., 2018 (19) | Inclui pacientes pediátricos                                                                                                                                                                                                         |

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

#### Referências dos estudos excluídos

1. Atallah E, Saini L, Maegawa R, Rajput T, Corbin R, Viana R. Therapy for patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia previously treated with  $\geq 2$  tyrosine kinase inhibitors: a systematic literature review. *Ther Adv Hematol*. 2023 Dec 14;14:20406207221150305. doi:10.1177/20406207221150305. PMID: 38105770; PMCID: PMC10725100.

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. Cirimi 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. Dauxfils J, Haguët 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. 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>
10. 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>
11. Haguët H, Dauxfils 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>
12. 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>
13. 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>

14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. 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.
18. 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 6.** Características dos estudos incluídos pela Secretaria Executiva.

| Estudo (NCT)           | Publicação          | Desenho de estudo                                                    | Período de recrutamento            | Amostra                                                                                                                                                               | Intervenções                                                  | Linha de tratamento                                                                                    | Desfechos                                                                                                                                                                                                                                | Follow-up | Financiamento                |
|------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------|
| Estudos de intervenção |                     |                                                                      |                                    |                                                                                                                                                                       |                                                               |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                          |           |                              |
| PACE<br>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:<br>LMC-FC: RCM<br>LMC-FA ou CB e LLA<br>Ph+: RHM                                                                                                                                                                              | 12 meses  | Ariad<br>Pharmaceuticals Inc |
|                        | Cortes et al., 2018 |                                                                      |                                    |                                                                                                                                                                       |                                                               |                                                                                                        | Secundários:<br>LMC-FC: resposta hematológica completa<br>LMC-FA ou CB e LLA<br>Ph+: resposta citogenética completa ou parcial e RCM<br><br>Todos os diagnósticos:<br>MMR, tempo para resposta, duração da resposta, SLP, SG e segurança | 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  | <p>Primários</p> <p>LMC-CP: RCM</p> <p>LMC-FA, LMC-CB e LLA Ph+: RHM</p> <p>Secundários</p> <p>LMC-FC: resposta hematológica completa, RCM confirmada e RMM</p> <p>LMC-FA, LMC-CB ou LLA Ph+: RCC, RCP, RCM confirmada</p> <p>Todos os diagnósticos: Tempo para resposta, duração de resposta, SLP e SG</p> | 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 | <p>Primário:</p> <p>≤1% BRC-ABL1IS</p> <p>Secundários:</p> <p>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)</p>                                                                         | 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:<br>SG<br>MMR em pacientes com LMC-FC<br>RHM em pacientes com LMC FA ou CB<br><br>Secundários:<br>Resposta clínica (RHC, RCM ou RCC),<br>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:<br>Taxa de incidência de eventos arteriais oclusivos e associação com avaliação de risco e fatores de risco cardiovasculares<br><br>Secundário:<br>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  |
| <b>Estudo observacional com comparador</b> |                       |                                                                            |                                                                         |                                                                                                                                                               |                                                                                             |                                         |                                                                |                                            |                           |
| NR                                         | Nicolini et al., 2017 | Comparação de duas coortes retrospectivas/ análise post hoc do estudo PACE | Ponatinibe: setembro de 2010 a outubro de 2010<br>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<br><br>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<br><br>ITQ 2ª G (dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe)                           | 3ª linha                                | Resposta ao tratamento, SLP e SG                               | Ponatinibe: 36 meses<br>ITQ 2ª G: 46 meses | Takeda Oncology           |

**Legenda:** allo-SCT, transplante de medula alogênica; 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 linfóide 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 7.** Características da população dos estudos incluídos pela Secretaria Executiva.

| Estudo (NCT)           | Publicação             | Fase de LMC<br>n (%)                                        | Sexo (M)<br>n (%)                                      | Idade<br>mediana<br>(variação)                                | Resistência a<br>dasatinibe ou<br>nilotinibe<br>n (%)   | Intolerância a<br>dasatinibe ou<br>nilotinibe<br>n (%) | Resistência e<br>intolerância a<br>dasatinibe ou<br>nilotinibe<br>n (%) | Duração de<br>tratamento com<br>ITQs aprovados<br>mediana<br>(variação) | Duração de tratamento<br>com ponatinibe<br>mediana (variação),<br>meses  | Tempo de<br>acompanhamento<br>mediana (variação),<br>meses | Dose de ponatinibe<br>mediana (variação),<br>mg/d              |
|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Estudos de intervenção |                        |                                                             |                                                        |                                                               |                                                         |                                                        |                                                                         |                                                                         |                                                                          |                                                            |                                                                |
| PACE*<br>NCT01207440   | Cortes et al.,<br>2013 | LMC-FC:<br>270 (64,7)                                       | NR                                                     | LMC-FC:<br>60 (18-94)                                         | LMC-FC:<br>215 (80)                                     | LMC-FC:<br>39 (14)                                     | LMC-FC:<br>52 (19)                                                      | LMC-FC:<br>5,4 (0,4-13,3)                                               | 12,8 (0,03-24,8)                                                         | LMC-FC:<br>15 (0,1-25)                                     | LMC-FC:<br>30 (3-45)                                           |
|                        | Cortes et al.,<br>2018 | LMC-FA:<br>85 (20,4)<br><br>LMC-CB:<br>62 (14,9)            |                                                        | LMC-FA:<br>60 (23-82)<br><br>LMC-CB:<br>53 (18-74)            | LMC-FA:<br>74 (87)<br><br>LMC-CB:<br>59 (95)            | LMC-FA:<br>6 (7)<br><br>LMC-CB:<br>2 (3)               | LMC-FA:<br>11 (13)<br><br>LMC-CB:<br>13 (21)                            | LMC-FA:<br>5,1 (0,3-12,1)<br><br>LMC-CB:<br>2,0 (0,1-11,6)              |                                                                          | LMC-FA:<br>16 (3,6-25)<br><br>LMC-CB:<br>6,0 (0,1-21)      | LMC-FA:<br>31 (5-45)<br><br>LMC-CB:<br>42 (15-47)              |
| NCT01667133            | Tojo et al.,<br>2017   | LMC-FC:<br>17 (48,6)<br><br>Fase<br>avançada**<br>18 (51,4) | LMC-FC:<br>11 (65)<br><br>Fase<br>avançada**<br>9 (50) | LMC-FC:<br>62 (33-75)<br><br>Fase<br>avançada**<br>60 (30-77) | LMC-FC:<br>11 (65)<br><br>Fase<br>avançada**<br>13 (72) | LMC-FC:<br>4 (24)<br><br>Fase<br>avançada**<br>2 (11)  | LMC-FC:<br>2 (12)<br><br>Fase<br>avançada**<br>3 (17)                   | NR                                                                      | LMC-FC:<br>15,1 (2,3 - 27,1)<br><br>Fase avançada**:<br>3,7 (0,1 - 26,8) | 14,9 (0,3 - 27,2)                                          | LMC-FC:<br>31 (9 - 45)<br><br>Fase avançada**:<br>41 (19 - 45) |

| Estudo (NCT)                        | Publicação              | Fase de LMC<br>n (%)                                                      | Sexo (M)<br>n (%)                                                      | Idade<br>mediana<br>(variação)                                                                          | Resistência a<br>dasatinibe ou<br>nilotinibe<br>n (%)                                            | Intolerância a<br>dasatinibe ou<br>nilotinibe<br>n (%) | Resistência e<br>intolerância a<br>dasatinibe ou<br>nilotinibe<br>n (%) | Duração de<br>tratamento com<br>ITQs aprovados<br>mediana<br>(variação) | Duração de tratamento<br>com ponatinibe<br>mediana (variação),<br>meses                   | Tempo de<br>acompanhamento<br>mediana (variação),<br>meses | Dose de ponatinibe<br>mediana (variação),<br>mg/d                                            |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT02467270                         | Cortes et al.,<br>2021  | LMC-FC<br>100%                                                            | 45 mg:<br>50 (53%)<br><br>30 mg:<br>38 (40%)<br><br>15 mg:<br>53 (56%) | 45 mg:<br>46 (19-81)<br><br>30 mg:<br>51 (21-77)<br><br>15 mg:<br>49 (18-81)                            | Resistência a<br>ITQ:<br>45mg:<br>92 (98%)<br><br>30 mg:<br>94 (100%)<br><br>15 mg:<br>94 (100%) | NR                                                     | NR                                                                      | NR                                                                      | Exposição > 12 meses:<br>n=104/282 (72,5%)<br><br>Exposição > 24 meses<br>100/282 (35,5%) | 32 (1-57)                                                  | 45 mg:<br>27,7 (10,5-45,0)<br><br>30 mg:<br>23,0 (5,1-30,0)<br><br>15 mg:<br>14,7 (6,0-15,0) |
| Estudo observacional de braço único |                         |                                                                           |                                                                        |                                                                                                         |                                                                                                  |                                                        |                                                                         |                                                                         |                                                                                           |                                                            |                                                                                              |
| NA                                  | Heiblig et al.,<br>2018 | LMC-FC:<br>48 (77,4)<br><br>LMC-FA:<br>6 (9,7)<br><br>LMC-CB:<br>8 (12,9) | LMC-FC:<br>24 (50)<br><br>LMC-FA:<br>3 (50)<br><br>LMC-CB:<br>4 (50)   | LMC-FC:<br>47,6 (17,8-<br>76,2)<br><br>LMC-FA:<br>53,5 (18-75,2)<br><br>LMC-CB:<br>53,3 (22,7-<br>70,1) | LMC-FC:<br>34 (71%)<br><br>LMC-FA ou CB:<br>NR                                                   | LMC-FC:<br>11 (23%)<br><br>LMC-FA ou CB:<br>NR         | LMC-FC:<br>3 (6%)<br><br>LMC-FA ou CB:<br>NR                            | NR                                                                      | LMC-FC:<br>19 (0,13-41,8)<br><br>LMC-FA ou CB:<br>NR                                      | LMC-FC:<br>26,5 (2-42)<br><br>LMC-FA ou CB:<br>NR          | NR                                                                                           |
| NCT03678454                         | Devos et al.,<br>2021*  | LMC-FC:<br>30 (91)<br><br>LMC-FA:<br>1 (3)<br><br>LMC-CB:<br>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.,<br>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<br>n (%)                                                          | Sexo (M)<br>n (%)                                                                                       | Idade<br>mediana<br>(variação)                                                                                                                 | Resistência a<br>dasatinibe ou<br>nilotinibe<br>n (%) | Intolerância a<br>dasatinibe ou<br>nilotinibe<br>n (%) | Resistência e<br>intolerância a<br>dasatinibe ou<br>nilotinibe<br>n (%) | Duração de<br>tratamento com<br>ITQs aprovados<br>mediana<br>(variação) | Duração de tratamento<br>com ponatinibe<br>mediana (variação),<br>meses                      | Tempo de<br>acompanhamento<br>mediana (variação),<br>meses                                 | Dose de ponatinibe<br>mediana (variação),<br>mg/d |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| NR                                  | Sacha et al.,<br>2022   | LMC-FC:<br>23 (53,5)<br><br>LMC-FA:<br>3 (7)<br><br>LMC-CB:<br>17 (39,5)      | LMC-FC:<br>9 (39)<br><br>LMC-FA:<br>1 (33)<br><br>LMC-CB:<br>14 (82)                                    | LMC-FC:<br>57 (34-76)<br><br>LMC-FA:<br>26 (19-70)<br><br>LMC-CB:<br>44 (20-65)                                                                | 35 (81,8)                                             | NR                                                     | NR                                                                      | NR                                                                      | LMC-FC:<br>19,5 (1,0-35,4)<br><br>LMC-FA:<br>31,7 (31-34,1)<br><br>LMC-CB:<br>4,6 (1,0-25,3) | 11,4 (0,23-35,4)                                                                           | NR                                                |
| NR                                  | Breccia et al.,<br>2022 | LMC-FC:<br>515 (77,3)<br><br>LMC-FA:<br>50 (5,5)<br><br>LMC-CB:<br>101 (15,2) | Total:<br>380 (57,1)<br><br>LMC-FC:<br>297 (57,7)<br><br>LMC-FA:<br>26 (52)<br><br>LMC-CB:<br>57 (56,4) | Total:<br>58,7 (45,0-<br>68,6)<br><br>LMC-FC:<br>58,0 (44,8-<br>67,8)<br><br>LMC-FA:<br>59,0 (47,0-<br>70,5)<br><br>LMC-CB:<br>61,4 (19,1-2,6) | NR                                                    | NR                                                     | NR                                                                      | NR                                                                      | NR                                                                                           | Total: 14,4 meses (NR)<br><br>LMC-FC: 18 meses (NR)<br><br>LMC-FA ou CB: 5,9 meses<br>(NR) | NR                                                |
| Estudo observacional com comparador |                         |                                                                               |                                                                                                         |                                                                                                                                                |                                                       |                                                        |                                                                         |                                                                         |                                                                                              |                                                                                            |                                                   |

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



