

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

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 do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

PONATINIBE

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

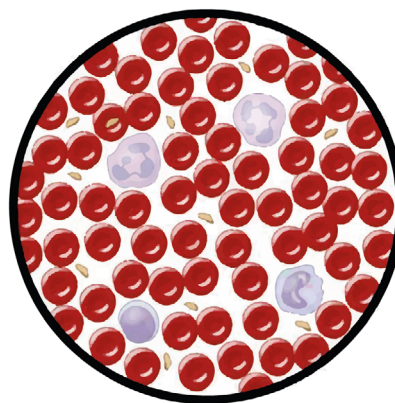
O que é a Leucemia Mieloide Crônica (LMC)?

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é um tipo de leucemia caracterizada pela mutação genética geradora da fusão do gene BCR-ABL, responsável pela produção e pela multiplicação excessiva de granulócitos, um tipo de glóbulo branco que se acumula na medula e no sangue.

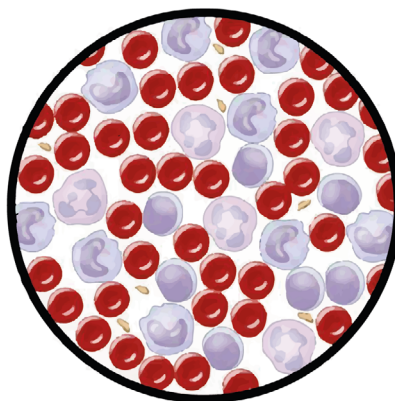
Os sintomas da LMC surgem de forma lenta e gradual, com perda de peso, fadiga, anorexia e aumento de tamanho do baço. O curso da doença se desenvolve em três fases, a saber: 1) fase crônica – corresponde à fase inicial, relativamente longa, com menos sintomas e com maior probabilidade de controle, estando relacionada a melhores desfechos clínicos em comparação às fases seguintes; 2) fase acelerada – caracteriza-se pela piora e pela intensidade dos sintomas, culminando na fase aguda; 3) crise blástica – compreende o estágio de maior gravidade e intensidade dos sintomas da doença, podendo ocasionar óbito por infecções, formação de coágulos sanguíneos ou anemia, decorrentes da incapacitação da medula óssea em produzir células sanguíneas aptas para atender as necessidades do corpo.

Estima-se a ocorrência de 1 a 2 casos novos de LMC por 100 mil adultos, sendo que a doença representa aproximadamente 15% dos casos recém-diagnosticados de leucemia em adultos. O diagnóstico da LMC é realizado mais comumente durante a fase crônica a partir de sintomas como anemia, aumento do tamanho do baço, fadiga, perda de peso, dor de cabeça, fraqueza, febre e suor noturno. Além disso, o diagnóstico requer a identificação do cromossomo Philadelphia, uma anormalidade cromossômica associada à LMC. A detecção pode ser feita por meio

Normal



Leucemia



de exame de sangue, biópsia da medula óssea e teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

Como os pacientes com leucemia mieloide crônica são tratados no SUS?

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da LMC em adultos, publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, a escolha da terapia medicamentosa deve considerar a fase e a evolução da doença, os critérios objetivos de segurança, eficácia e efetividade, bem como a finalidade do tratamento, o uso prévio de medicamentos e o perfil de resistência detectado.

Nesse sentido, o imatinibe é preconizado como o tratamento de primeira linha. Na falha ou intolerância a essa terapia, o nilotinibe e o dasatinibe são recomendados para segunda linha. Em caso de falha terapêutica em segunda linha, o tratamento subsequente fica a critério médico. Para estes pacientes, o ponatinibe apresenta-se como uma alternativa de tratamento. Ressalta-se que administração de hidroxiureia deve ser considerada apenas para reduzir a quantidade de leucócitos enquanto o diagnóstico de LMC estiver pendente.

Além da disponibilidade de medicamentos, o transplante de medula óssea com células de um doador continua a ser uma alternativa terapêutica com chances de cura, sendo necessária em alguns casos. Para este tratamento, também deverão ser analisadas a elegibilidade do paciente e a disponibilidade de doador.

Medicamentos analisados: cetuximabe e pembrolizumabe

A Pint Pharma solicitou à Conitec a avaliação do ponatinibe para 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. A tecnologia também é indicada para pacientes com LMC com mutação T315I.

O ponatinibe é um potente inibidor do gene BCR-ABL, que consiste em uma fusão celular que estimula a produção da proteína tirosina quinase, responsável pela multiplicação de células tumorais em diferentes tipos de leucemia, a exemplo da LMC e da LLA. O medicamento bloqueia a atividade da tirosina quinase do ABL e de suas formas mutantes, como a T315I. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com indicação para o tratamento de adultos com LMC e LLA Ph+ nas seguintes situações clínicas: a) resistência ou intolerância ao dasatinibe ou ao nilotinibe; b) contraindicação ao uso subsequente de imatinibe em caso de resistência ou intolerância; c) ocorrência da mutação T315I.

Os estudos demonstraram que o ponatinibe tem o potencial de promover resposta ao tratamento, com ganho em sobrevida livre de progressão da doença e em sobrevida global, sendo a extensão dos efeitos da tecnologia relacionados à fase da doença. Assim, na comparação entre transplante de células tronco e ponatinibe, a sobrevida global foi maior em pacientes em FC que receberam o medicamento, sem diferença entre pacientes em fase aguda e inferior em pacientes em CB que receberam o tratamento com ponatinibe.

Em relação aos inibidores de tirosina-quinase de segunda geração, o ponatinibe resultou em melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Os eventos adversos mais frequentes foram pele seca, manchas avermelhadas na pele, prisão de ventre, dor abdominal, hipertensão, redução da quantidade de neutrófilos (tipo de glóbulos brancos) no sangue, diminuição do número de plaquetas e anemia.

Na avaliação econômica, o demandante apresentou uma análise de custo efetividade que comparou o uso do ponatinibe com dasatinibe ou nilotinibe em um horizonte temporal de 30 anos. O custo extra do benefício ganho foi de R\$ 288.287,38 por ano de vida ajustado pela qualidade, resultando em acréscimos de recursos com valor acima do limiar de custo-efetividade, que estabelece o custo em relação ao benefício proporcionado por uma tecnologia.

Em um cenário base com a utilização de dasatinibe e nilotinibe ocupando 50% do mercado e o ponatinibe entre 10% e 40%, estima-se que a incorporação do ponatinibe represente gastos adicionais de R\$ 29,8 milhões em cinco anos. Nos cenários alternativos com uma quota de mercado variando de 20% a 50% ou de 5% a 30%, os gastos adicionais com a incorporação do ponatinibe seriam de R\$ 43,6 milhões e R\$ 17,6 milhões, respectivamente.

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 nilatinibe 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 informou 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](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do cloridrato de ponatinibe para o tratamento de adultos com leucemia mieloide crônica de fase crônica, acelerada ou blástica, que mostram resistência ou intolerância ao desatinibe ou nilotinibe na segunda linha de tratamento. Esse tema foi discutido durante a 133ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 4 e 5 de setembro de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que há ausência de novas evidências e que o novo preço ofertado (desconto de 33% sobre o PMVG 18%) não resultou em valores de custo-efetividade e impacto orçamentário que justificassem a mudança na recomendação feita em 2023.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 64, durante 20 dias, no período de 7/10/2024 a 29/10/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 215 contribuições e 99,1% dos participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação do ponatinibe no SUS. Entre os argumentos favoráveis, foi ressaltada a garantia do direito à saúde e ao acesso a uma alternativa terapêutica com efetividade comprovada, capaz de impactar positivamente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, na visão dos respondentes, a incorporação do medicamento concorre para um prognóstico mais favorável e para o adiamento da necessidade de Transplante de Medula Óssea (TMO). Entre os efeitos positivos da tecnologia avaliada, foram mencionados a resposta duradoura, o aumento da sobrevida e a vantagem do seu uso como opção terapêutica para pacientes com intolerância ou resistência aos inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração e para pacientes portadores de mutação T315i. Como efeitos negativos e dificuldades, foi destacada a ocorrência de eventos adversos, tais como toxicidade hematológica e problemas cardiovasculares.

Nas contribuições referentes a aspectos técnico-científicos, foi acrescentado um estudo de farmacovigilância publicado em 2024. Ademais, a gerência de Farmacovigilância da Anvisa enviou relatório de notificação de reações adversas associadas ao medicamento no Brasil entre 2021 e 2024. A empresa PintPharma também encaminhou um relatório de avaliação risco-benefício relativo a 12 meses de notificações. Na consulta pública, não foram recebidas contribuições adicionais relacionadas à avaliação econômica ou à análise do impacto orçamentário.

Recomendação final da Conitec

A 21ª Reunião Extraordinária da Conitec foi realizada no dia 11 de dezembro de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos recomendou 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, ocorrida em 4/12/2024, quando do retorno da consulta pública, o demandante apresentou uma nova proposta de desconto e os membros do Comitê solicitaram a formalização da proposta, a fim de subsidiar a atualização dos cálculos da avaliação econômica e do impacto orçamentário. A empresa propôs um desconto de 62% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo para a apresentação de 15 mg do ponatinibe e de 50% para a de 45 mg. A decisão sobre a incorporação baseou-se na ausência de alternativa terapêutica para a terceira linha de tratamento, sendo consideradas as limitações dos estudos clínicos, a incerteza sobre a magnitude de efeito e a probabilidade da eficácia e da segurança do medicamento, de acordo com a experiência clínica de especialistas e com dados de farmacovigilância. Além disso, foi ponderada a eficiência econômica decorrente do desconto ofertado pela empresa, sendo formado o entendimento de que o abatimento ofertado será aplicado independentemente do modelo de compra.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), 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.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).