



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO**

DEMANDA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA/ PONATINIBE

PROCESSO: 0702900-88.2020.8.07.0018

1. PACIENTE:

1.1. Nome: M.F.A.O.

1.2. Resumo da história clínica:

Segundo relatório médico emitido pelo Dr. Jorge Vaz Pinto Neto (CRM-DF 9883), trata-se de paciente do sexo feminino, 65 anos, com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica em 30/03/2004. Fez tratamento inicial com Imatinibe 400 mg/dia até meados de 2007, quando foi constatada progressão de doença com elevação dos níveis de BCR/ABL, além de leucocitose com desvio à esquerda. Na ocasião, o tratamento foi modificado para Dasatinibe 100 mg/dia, com boa resposta até 15/05/2019, quando paciente evoluiu com derrame pleural esquerdo (pleurite crônica recidivante, secundária a efeito colateral do dasatinibe). Em virtude deste evento adverso grave, o tratamento foi modificado para Nilotinibe 800 mg/dia. Entretanto, em 10/09/2019 foi constatada novamente progressão da doença (leucocitose) e a presença da mutação T315I no gene BCR/ABL, que está associada à resistência primária aos inibidores de tirosina quinase – imatinibe, dasatinibe e nilotinibe. Sendo assim, foi prescrito o cloridrato de Ponatinibe, na dose de 45 mg/dia, por tempo indeterminado, por se tratar de ser, segundo informações contidas no processo, a única opção de tratamento medicamentoso.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: CLORIDRATO DE PONATINIBE

2.3. Registro na ANVISA? Sim

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? Não

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS: Imatinibe, Dasatinibe, Nilotinibe, Hidroxiureia, Alfa-interferona, citarabina, transplante de células tronco hematopoiéticas

2.6. Existe genérico ou similar: Não

2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço de fábrica	PMVG*
CLORIDRATO DE PONATINIBE	PINT PHARMA MEDICOHOSPITALARES E FARMACÊUTICOS	ICLUSIG	45mg – caixa com 30 comprimidos	R\$ 24.489,69	R\$ 19.569,71

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

2.8. Fonte de custo da tecnologia: CMED, portal da Anvisa (atualizada em 01/05/2020)

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1 Sobre a Doença: Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) corresponde a 15% de todas as leucemias em pacientes adultos e acomete adultos com idade média de 67 anos. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022 sejam diagnosticados, no Brasil, 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres.

A LMC é uma doença clonal maligna caracterizada por uma excessiva proliferação da linhagem mieloide (fase crônica), seguida por uma perda progressiva da diferenciação celular (fase acelerada) e terminando num quadro de leucemia aguda (fase blástica). A doença é associada a uma anormalidade citogenética específica, o Cromossoma Philadelphia (Ph), que resulta de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22 e leva à formação de um novo gene leucemia-específico, o BCR-ABL, detectável por *polymerase-chain-reaction assay* (PCR).

A LMC ocorre em três fases distintas: crônica, de transformação (ou acelerada) e blástica (ou aguda).

1. FASE CRÔNICA (FC): apresenta-se com leucocitose ($12 \times 10^9/L$, com mediana de $100 \times 10^9/L$). Não há displasia significativa da medula óssea. A fase crônica, na qual o diagnóstico usualmente é realizado em pacientes não tratados, progride para uma fase mais avançada em 3 a 5 anos.

2. FASE ACELERADA OU DE TRANSFORMAÇÃO (FT): caracterizada por alguma das seguintes manifestações: aumento persistente da leucometria ($> 10 \times 10^9/L$) ou de esplenomegalia não responsiva à terapia; trombocitose ($> 1000 \times 10^9/L$) não responsiva à terapia; trombocitopenia persistente ($< 100 \times 10^9/L$) e não relacionada à terapia; evolução citogenética clonal observada após a cariotipagem diagnóstica; 20% ou mais de basófilos no sangue periférico; 10%-19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea; qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia

3. FASE BLÁSTICA (FB): a quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou $\geq 20\%$ das células nucleadas da medula óssea; ou quando há proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral (cloroma).

O diagnóstico é feito pela demonstração da presença do cromossomo Philadelphia (22q-) com presença de translocação t (9;22) (q34; q11) e/ou rearranjo BCR-ABL, identificado por citogenética, FISH ou método molecular, em pacientes com leucocitose (e ocasionalmente trombocitemia) persistente.

2.9.2 SOBRE O TRATAMENTO

A LMC não é uma doença curável com a terapia medicamentosa, sendo o transplante de medula óssea (TMO) alogênico (aparentado ou não aparentado) a única modalidade curativa de tratamento, por induzir remissão molecular com a eliminação dos transcritos BCR-ABL.

Está disponível no Brasil, para o tratamento inicial de pacientes, em fase crônica, o inibidor da tirosinoquinase (ITQ) de primeira geração mesilato de imatinibe. Estudos que avaliaram ITQs de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe) mostraram que estes promovem uma taxa maior de resposta precoce, sem impacto na sobrevida global. Os estudos de seguimento de longo prazo, mais adequados, investigaram e comprovaram a segurança apenas para o imatinibe. Dessa forma, sugere-se iniciar o tratamento da LMC com o uso do imatinibe.

A conduta terapêutica inicial não é alterada pela classificação de risco do paciente. A classificação de risco é importante para prever a resposta ao tratamento, durante o seguimento do paciente. Dessa forma, na falha ao tratamento, observada durante o seguimento, é necessário trocar o ITQ. Em caso de falha terapêutica, o próximo ITQ a ser utilizado pelo paciente deverá levar em consideração a toxicidade intrínseca de cada fármaco e o perfil clínico de cada indivíduo.

Caso seja detectada falha terapêutica, é recomendada realização de novos exames:

- 1) Mielograma: para determinar fase da doença;
- 2) Cariótipo: para avaliação da evolução clonal;
- 3) Pesquisa de mutações de ponto no gene BCR-ABL.

Segundo o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Leucemia Mielóide Crônica de 2020, os seguintes esquemas de tratamento são recomendados em caso de falha do tratamento de primeira linha:

1. Falência ao Imatinibe em primeira linha: dasatinibe ou nilotinibe a depender do perfil de mutação e de segurança, esse último descrito acima.
2. Em terceira linha (falência ou intolerância à 2 ITQs): qualquer dos inibidores restantes. Levar em consideração o perfil de resistência ou considerar o TMO alogênico. É importante ressaltar que os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) poderão utilizar de condutas padronizadas para terceira linha.

3. Pacientes com mutação T315, em qualquer linha: considerar TMO alogênico.

As opções de tratamento para LMC em fase de transformação e blástica dependem de tratamentos prévios que o paciente realizou. Em geral, as opções são semelhantes às dos pacientes com LMC de fase crônica, mas os pacientes com LMC de fase de transformação e blástica são menos propensos a ter uma resposta de longo prazo a qualquer tratamento. O tratamento também vai depender da elegibilidade do paciente para o transplante de células tronco hematopoiéticas.

Pacientes portadores da mutação T315I podem ser tratados com alfa-interferona até a realização do TMO. Neste caso deverá ser utilizado adicionalmente citarabina na dose de 10 mg/m² de 12/12 h.

Não existem opções terapêuticas disponíveis no Brasil para o tratamento de pacientes que tenham falhado aos três inibidores disponíveis, especialmente no caso de perda de resposta citogenética e hematológica. Nessa situação, há indicação de TMO alogênico. Poderá ser utilizada a combinação de alfa interferon e citarabina até a realização do TMO.

2.9.3 SOBRE A MEDICAÇÃO: CLORIDRATO DE PONATINIBE (Iclusig®)

O CLORIDRATO DE PONATINIBE é um agente antineoplásico, inibidor de proteína quinase do ABL e do mutante T315I de ABL, de terceira geração.

É um medicamento aprovado pela ANVISA e tem sua apresentação em comprimidos de 15, 30 e 45 mg.

Tem suas indicações em bula para o tratamento de adultos com:

- Leucemia mieloide crônica de fase crônica, de fase acelerada ou de fase blástica que são resistentes ao dasatinibe ou nilotinibe; que são intolerantes ao dasatinibe ou nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I
- Leucemia linfoblástica aguda de cromossomo Filadélfia positivo (LLA Ph+) que são resistentes ao dasatinibe; que são intolerantes ao dasatinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou que têm a mutação T315I.

O principal estudo do uso de Cloridrato de Ponatinibe na Leucemia Mieloide Crônica que levou à sua aprovação em 2012 pela FDA veio do ensaio clínico PACE. Trata-se de um *trial* de fase 2, que avaliou a eficácia e a segurança do ponatinibe em uma dose inicial de 45 mg, uma vez ao dia, em 449 pacientes com LMC ou LLA cromossômica positiva resistente / intolerante ao dasatinibe ou nilotinibe ou com mutação BCR - ABL1T315I. O tempo médio de resposta entre os pacientes e as respostas mais duráveis foram entre os pacientes em fase crônica; sendo que 46% deles apresentaram resposta citogenética completa. As taxas de resposta foram maiores em pacientes expostos a menos ITQs anteriores e naqueles com menor duração da doença. Os eventos adversos mais

comuns emergentes ao tratamento foram erupção cutânea (47%), dor abdominal (46%), trombocitopenia (46%), dor de cabeça (43%), pele seca (42%) e constipação (41%). A incidência cumulativa de eventos adversos, em pacientes com LMC- fase crônica, aumentou ao longo do tempo para 31%, enquanto a incidência ajustada pela exposição de novos eventos adversos (15,8 e 4,9 por 100 pacientes-ano nos anos 1 e 5, respectivamente) não aumentou ao longo do tempo. Esses resultados do PACE demonstram que o ponatinibe fornece respostas duráveis e clinicamente significativas, independentemente da redução de dose, nessa população de pacientes com leucemia mieloide crônica – fase crônica (LMC- FC) previamente tratados.

Em 2016, no *The Lancet Oncology*, foi publicado um estudo randomizado, aberto, fase 3, desenvolvido para avaliar a eficácia e segurança do ponatinibe, comparado ao imatinibe, em pacientes recém-diagnosticados com LMC-FC. Trezentos e sete pacientes foram aleatoriamente randomizados para receber ponatinibe ou imatinibe. O estudo foi encerrado precocemente, após preocupações com eventos adversos vasculares observados em pacientes que receberam ponatinibe em outros estudos. A eficácia do tratamento com ponatinibe na leucemia mieloide crônica em fase crônica recentemente diagnosticada comparado ao imatinibe não pôde ser avaliado devido ao término do estudo, mas dados preliminares sugerem que pode haver benefício, embora com mais eventos oclusivos arteriais do que com imatinibe, nas doses estudadas.

Em uma publicação de um pequeno estudo em um Congresso de Hematologia em 2017, disponível na *Cochrane Library*, os autores coletaram dados relacionados ao uso do ponatinibe de segunda linha em pacientes com LMC em 22 pacientes. Quarenta e um por cento dos pacientes iniciaram o ponatinibe por resistência secundária, 36% por resistência primária, 14% por intolerância grave associada a um medicamento anterior e 9% por mutação T315I. Em relação à segurança, nenhum paciente apresentou eventos trombóticos vasculares. Os efeitos colaterais comuns registrados foram aumento da lipase (2 pacientes), hipertensão (3 pacientes) e erupção cutânea (5 pacientes). Os autores concluíram que o ponatinibe parece uma segunda opção válida de tratamento para LMC, em particular para pacientes que falharam em um ITQ de segunda geração. É necessário um acompanhamento mais longo e uma coorte maior de pacientes para confirmar esses resultados.

Em avaliação pelo grupo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) do Reino Unido em 2017, a comissão considerou o Ponatinibe como uma opção de tratamento se um paciente tem LMC crônica, acelerada ou em fase blástica, ou LLA positiva para o cromossomo Filadélfia.

Em avaliação pelo grupo CADTH (*Agency for Drugs and Technologies in Health*), em 2015, no Canadá, a comissão considerou que existe um benefício clínico líquido para determinados pacientes com LMC / LLA positiva para o cromossomo Filadélfia com ponatinibe. Pacientes com LMC que se beneficiariam com este medicamento incluem aqueles que não são candidatos ao TMO e que:

- 1) desenvolvem uma mutação T315I,

- 2) são resistentes ou intolerantes a dois ITQ disponíveis de segunda geração, ou
- 3) progrediram para doença avançada em uso de um ITQ.

Segundo o comitê canadense, o benefício foi visto com ponatinibe em todas as fases da LMC e na LLA positiva para Filadélfia. Embora sérias preocupações de segurança tenham sido identificadas, o comitê considerou que os riscos do tratamento com ponatinibe foram justificados devido à falta de alternativas no tratamento. Não foi possível considerar a qualidade de vida, devido à falta de dados no estudo PACE.

2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão de doença, com menor impacto possível de eventos adversos com vistas a melhorar a qualidade de vida da paciente.

2.11. Recomendações da CONITEC:

Na 85ª reunião, ocorrida nos dias 4 e 5 de fevereiro de 2020, os membros da CONITEC aprovaram o atual PCDT de Leucemia Mieloide Crônica em adultos. O Cloridrato de Ponatinibe não foi avaliado pela CONITEC.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando que, segundo o relatório médico, a paciente apresenta Leucemia Mieloide Crônica e encontra-se em progressão de doença, já tendo feito uso de 3 inibidores de tirosina quinase previamente, sendo que apresentou evento adverso grave que contraindicou a manutenção do uso de nilotinibe;

Considerando que a paciente apresenta mutação T315I no gene BCR/ABL

Considerando que o único tratamento curativo é o transplante de medula óssea alogênico, e no relatório anexado aos autos do processo não há menção se há contraindicação a esse tratamento;

Considerando que o Cloridrato de Ponatinibe foi recentemente aprovado pela ANVISA para o uso nestes casos;

Considerando que segundo o PCDT, pacientes portadores da mutação T315I podem ser tratados com alfa-interferona até a realização do TMO;

Considerando que a segurança do Cloridrato de Ponatinibe ainda é questionável, assim como faltam dados quanto a melhora na qualidade de vida durante o seu uso;

Considerando o risco dos eventos adversos vasculares supostamente causados pelo Cloridrato de Ponatinibe, que ainda estão sendo investigados;

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **NÃO JUSTIFICADA**.

3.2. Há evidências científicas? Sim

3.3 Referências bibliográficas:

1. Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Bonifacio M, Gangemi D, Sora F, Iurlo A, Luciano L, Gozzini A, Gentile M, Bocchia M, Luzi D, Maggi A, Sgherza N, Isidori A, Crugnola M, Pregno P, Foa R. Efficacy and safety of second line ponatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Haematologica*. Conference: 46th congress of the italian society of hematology. Italy, 2017, 102(Supplement 3), 89.
2. Conduas do INCA. Leucemia mielóide crônica. 2003. Disponível online em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_49/v01/pdf/conduas.pdf
3. Cortes JE, ET AL. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE Trial. *Blood*, 2018, 132(4), 393-404. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086>
4. Cortes JE ET AL. A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I BCR-ABL Mutation: 12-Month Follow-up of the PACE Trial. *Blood* (2012) 120 (21): 163. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.163.163>
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml-all_fn_cgr.pdf
5. Lipton JH, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016-05-01, Volume 17, Edição 5, Páginas 612-621
6. Ponatinib (Iclusig) for Chronic Myeloid Leukemia / Acute Lymphoblastic Leukemia. Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. October 1, 2015. Disponível em:
7. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. NICE GUIDANCE. 28 june 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451>
8. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mielóide Crônica. CONITEC. Fevereiro 2020. Disponível online em : http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/PCDT_LeucemiaMieloidCronicaAdulto_CP_02_2020.pdf

3.4. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 25/05/2020

