

NOTA TÉCNICA Nº 4972/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5001511-17.2024.4.03.6133
- 1.3. Data da Solicitação: 08/08/2024
- 1.4. Data da Resposta: 20/08/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/10/1987 - 36 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Leucemia Mieloide Crônica – CID10 C92.1

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
PONATINIBE 15MG
- 4.2. Princípio Ativo: CLORIDRATO DE PONATINIBE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1390000010014
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Os medicamentos Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Interferon alfa, Transplante Alogênico de Medula Óssea e terapia paliativa.
- 4.10. Recomendações da CONITEC: Não recomendada.

5. Discussão e Conclusão

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:
O Ponatinib é um inibidor de tirosina quinase de terceira geração 500 vezes mais potente que o imatinib, conforme estudos de inibição fosforilação por ensaio enzimático em linhagens celulares portadoras do gene BCRABL1. Esta medicação é indicada para tratamento de LMC em fase crônica, fase acelerada ou crise blástica que sejam intolerantes ou resistentes aos TKI de segunda geração (Nilotinib e Dasatinib) ou que apresentem a mutação T315I, na dose inicial de 45 mg/dia, entre pacientes que apresentem resposta ótima é recomendada a redução da dose para 15 mg/dia. Sua eficácia foi avaliada entre pacientes com LMC ou LLA Ph1+ resistentes a terapia com nilotinib ou dasatinib, toxicidade inaceitável aos TKI de segunda geração ou que apresentam a mutação T315I, em ensaio

clínico de fase 2, o estudo PACE. Entre outros critérios de inclusão estavam ECOG 0 a 2, função renal e hepática adequadas, intervalo QTc normal e ausência de história pessoal de pancreatite. Neste estudo aberto, 350 pacientes com LMC receberam Ponatinib na dose de 45 mg uma vez ao dia e foram avaliados para o desfecho primário de resposta citogenética maior em 12 meses (MCyR) e resposta hematológica maior (MaHR) em 6 meses de tratamento. A MCyR é definida pela presença de < 35% de cromossomo Philadelphia em 20 metáfases analisadas por cariótipo convencional, já a MaHR é definida por hemograma completo convencional com leucograma normal, < 20% de basófilos e > 100.000 plaquetas. Após seguimento mediano de 15 meses, 56% dos pacientes atingiram resposta citogenética maior, enquanto 46% atingiram resposta citogenética completa. Entre os pacientes portadores da mutação T315I, 70% apresentaram resposta citogenética maior e 56% apresentaram resposta citogenética completa. Em seguimento publicado 5 anos após a publicação original, a sobrevida geral reportada foi 73% (IC 95% 66-79%) em 5 anos e, entre respondedores, a probabilidade de seguir em MCyR foi de 82% (IC 95% 74-88%) em 5 anos. Interessantemente, reduções de dose do Ponatinib ocorreram em 55% dos pacientes inclusos no estudo, com mediana para redução de dose ocorrendo em 2,3 meses. Entre pacientes que reduziram dose do Ponatinib, 90% mantiveram a resposta atingida após 40 meses de seguimento. Efeitos adversos comuns deste medicamento são mielossupressão, rash cutâneo, pele seca, dor abdominal geralmente nos primeiros 2 meses de uso da medicação. Pacientes que apresentem sinais de insuficiência cardíaca, hepatopatia, trombozes venosas e oclusões arteriais devem ser monitoradas uma vez que efeitos adversos dessa natureza podem ocorrer entre pacientes tratados com Ponatinib e, inclusive, levar o doente à óbito. Durante a observação do estudo PACE, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricos ocorreram em 7%, 3% e 5% dos casos. A ocorrência destes eventos parecerem relação com a dose do medicamento, sua frequência foi 1,75 vezes maior entre pacientes que estavam utilizando doses de 45 mg/dia.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Resposta hematológica maior (MaHR) e resposta citogenética maior (MCyR), controle da doença a longo prazo.

5.3. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Paciente com Diagnóstico de LMC com presença do cromossoma Philadelphia conforme exames anexos, refratário a duas linhas de tratamento.

O medicamento em questão é no momento o único inibidor de tirosina quinase com capacidade de produzir respostas terapêuticas sustentadas para o caso em tela.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Chronic Myeloid Leukemia | Rüdiger Hehlmann | Springer
<https://www.springer.com/gp/book/9783030719128>
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* junho de 2020;95(6):691–709.
3. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolosclnicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clnicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* abril de 2020;34(4):966–84.
5. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin CC, Shan J, O’Brien S, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 1o de dezembro de 2007;110(12):4005–11.
6. O’Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Ablkinase domain mutants. *Cancer Res.* 1o de junho de 2005;65(11):4500–5.
7. Ponatinib: Drug information – UpToDate
https://www.uptodate.com/contents/ponatinibdruginformation?search=iclusig&source=panel_search_result&selectedTitle=1~25&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
8. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 7 de novembro de 2013;369(19):1783–96.
9. Cortes JE, Kim D-W, 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.* 26 de julho de 2018;132(4):393–404.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como

medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o

acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento

medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP