

NOTA TÉCNICA 6846

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Uberaba/MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0006846

IDADE: 40 anos

SEXO: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID C92.1

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento do medicamento Cloridrato de Ponatinibe 45mg.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento de medicação Cloridrato de Ponatinibe 45mg prescrita para paciente portador de Leucemia Mielóide Crônica atendido pelo plano de saúde.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

“Eficácia da medicação PONATINIB 45 mg, posologia 1 vez por dia para tratamento de Leucemia Mieloide Crônica, CID C92.1.”.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente de 40 anos, portador de Leucemia Mielóide Crônica em fase acelerada em acompanhamento em serviço especializado. Histórico de diagnóstico estabelecido em 2023, sendo submetido a tratamento inicial com Imatinibe em agosto de 2023 Desatinibe que evidenciou falha terapêutica em menos de um ano de tratamento. Iniciado uso de Dasatinibe em 2024, apresentando sinais de que não houve resposta no exame de quantificação de BCR::ABL, sendo prescrito pelo médico assistente o Ponatinibe 45mg na posologia de 1 comprimido ao dia, com o objetivo de se evitar o risco de óbito por transformação leucêmica. O plano de saúde indeferiu o fornecimento da medicação em novembro de 2024 sob o argumento que não há cobertura pela Resolução Normativa 465/2021 da Agência Nacional de Saúde Suplementar-ANS, referente ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela proliferação excessiva de granulócitos em diferentes fases de maturação e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph+), resultado da translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22) (q34; q11.2), levando à fusão do gene BCR (*breakpoint cluster region protein*) com o gene ABL1 (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*). Este gene de fusão, BCR::ABL1, resulta na expressão de uma proteína, que é uma tirosina quinase, com papel central na patogênese da LMC.

O acúmulo de granulócitos imaturos pode acontecer tanto na medula óssea (MO) quanto no sangue periférico. A produção excessiva dessas células imaturas pode comprometer a produção das células normais, levando a anemia, resultando em sintomas como fadiga, e o acúmulo de granulócitos imaturos leva à esplenomegalia, provocando anorexia e perda de peso, de forma gradativa.

A incidência da LMC em adultos é de 1 a 2 casos por 100.000 e corresponde a 15% de todas as leucemias em pacientes adultos. É uma doença que acomete mais comumente adultos, com mediana de idade de 67 anos ao diagnóstico. O número estimado de casos novos de leucemia para o Brasil, para cada ano do triênio de 2026 a 2028, é de 12.220 casos, com risco estimado de 5,71 por 100 mil habitantes. Desse total, são estimados 6.540 casos em homens e 5.680 em mulheres. Esses valores correspondem aos riscos estimados de 6,27 casos novos a cada 100 mil homens e de 5,17 a cada 100 mil mulheres ¹.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em Fase Crônica (LMC-FC) apresenta-se com leucocitose ($12 \text{ a } 1.000 \times 10^9$ células/L, com mediana de 100×10^9 células/L). Não se observa displasia significativa da medula óssea. Os blastos geralmente estão abaixo de 2% da leucometria global. Observa-se basofilia absoluta e a eosinofilia 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 (em que apenas os monócitos estão

envolvidos). A plaquetometria varia entre normal e valores acima de 1.000 células x 10⁹/L. A trombocitopenia não é comum. Ao exame da medula óssea, a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico, com os blastos, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea; se estão em 10% ou mais é um indicativo de progressão da doença. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, 40% a 50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da medula óssea mostra fibrose reticulínica moderada a marcada em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com um número aumentado de megacariócitos, aumento do volume do baço e um pior prognóstico. A fase crônica, cujo diagnóstico usualmente é realizado em pacientes não tratados, progride, na ausência de tratamento, para uma fase mais avançada em 3 a 5 anos.¹

Se a LMC-FC permanecer não tratada ou não for controlada com terapias disponíveis, os pacientes progredirão para uma fase intermediária conhecida como fase acelerada (FA), marcada pela presença de células blásticas primitivas na medula óssea e no sangue periférico. A maioria dos pacientes com LMC-FA progride, com o passar do tempo, para uma fase conhecida como crise blástica (CB), um quadro clínico semelhante à leucemia aguda na qual blastos mieloides ou linfoides proliferam de forma descontrolada. Com base na experiência com inibidores da tirosina quinase (ITQs), a melhor abordagem para evitar LMC avançada (LMC-FA/CB) é impedir a progressão e manter os pacientes na fase crônica bem controlada. Um dos objetivos do tratamento da LMC é alcançar a resposta molecular avaliada na Escala Internacional (IS, do inglês International Scale) e expressa como percentual do gene BCR::ABL1 em escala logarítmica, sendo que RM4 e RM4,5 está associado alta taxa de sobrevida global em 8 anos.¹

O cloridrato de ponatinibe (nome comercial Iclusig®) possui registro ativo na ANVISA. É um potente inibidor pan BCR-ABL1 com elementos estruturais, incluindo uma ligação tripla carbono-carbono, que permitem a ligação de alta afinidade ao BCR-ABL1 nativo e formas mutantes de ABL quinase. O

ponatinibe inibe a atividade tirosina quinase do ABL e do mutante T315I de ABL com valores IC₅₀ de 0,4 e 2,0 nM, respectivamente. Em estudos celulares, o ponatinibe superou a resistência mediada por mutações no domínio do gene BCR-ABL1 do imatinibe, dasatinibe e nilotinibe. Está indicado em bula para, dentre outros usos, o tratamento de 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. ²

A eficácia e segurança do ponatinibe em pacientes com LMC e LLA Ph+ que foram resistentes ou intolerantes ao tratamento anterior com inibidor da tirosina quinase (ITQ) foram avaliadas em um estudo clínico multicêntrico de um único braço, aberto, internacional, intitulado PACE.³ Todos os pacientes receberam 45 mg de ponatinibe uma vez ao dia com a possibilidade de diminuições da dose e interrupções da dose seguidas pela retomada e aumento da dose. Os pacientes foram atribuídos a um de seis grupos com base na fase da doença (LMCFC; LMC-FA; ou LMC-FB/LLA Ph+), resistentes ou intolerantes (R/I) ao dasatinibe ou nilotinibe, e presença da mutação T315I.

Com doze meses de acompanhamento, 56% de todos os pacientes com LMC-FC apresentaram resposta citogenética maior (RCM), e 70% dos pacientes com mutação T315I nesta fase da doença atingiram este desfecho. Para pacientes com LMC-FA ou LMC-CB, respectivamente, 55% e 31% atingiram o desfecho primário de resposta hematológica maior (RHM). Os tempos medianos para resposta, considerando-se os desfechos primários foram, respectivamente, 2,8 meses, 0,75 meses e 1 mês. A sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) para pacientes com LMC-FC em 12 meses foi de 80% e 94%, respectivamente. Para pacientes com LMC-FA, a SLP foi de 55% e a SG de 84%; para aqueles com LMC-CB, foi de 19% e 29%, respectivamente. Para o desfecho de RCM em 60 meses, 60% de todos os pacientes em fase crônica apresentaram esse desfecho. Dentre aqueles com a mutação T315I, 72% a apresentaram. A SLP e a SG para todos os pacientes

com LMC-FC, independentemente do status mutacional foi de 53% e 73%, respectivamente; para aqueles com mutação T315I, a SLP foi de 50% e a SG de 66%. Para pacientes com LMC-FA, 61% atingiram RHM e a SLP e SG estimadas em 60 meses foram de 22% e 49%, respectivamente. Para aqueles com LMC-CB, 31% obtiveram RHM; a SLP mediana foi de 3,7 meses e a SG estimada em três anos foi de 9%. 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.³

Outro estudo, de fase 2, intitulado OPTIC, incluiu 276 participantes, divididos em 3 grupos de 92 participantes cada, e avaliou a dosagem baseada em resposta. Testou três doses iniciais (45 mg, 30 mg, 15 mg/dia) com redução para 15 mg ao atingir BCR::ABL1 $\leq 1\%$ (MR2). No seguimento de 5 anos, 60%, 41% e 40% dos pacientes nas coortes de 45 mg, 30 mg e 15 mg, respectivamente, atingiram BCR::ABL1 $\leq 1\%$. Quanto à sobrevida livre de progressão em 5 anos, 63%, 57% e 60% e sobrevida global $>80\%$ em todas as coortes. Em pacientes T315I-positivos, as taxas de resposta, SLP e SG em 5 anos foram mais altas na coorte de 45 mg, que demonstrou o melhor equilíbrio benefício-risco, sustentando a recomendação de dose inicial de 45 mg com redução para 15 mg após resposta. As taxas de eventos oclusivos arteriais adjudicados, ajustadas à exposição, foram de 4,1, 3,8 e 2,0 pacientes por 100 pacientes-ano, respectivamente, por grupo; os resultados foram comparáveis em pacientes com T315I positivo. Esses resultados corroboram o benefício clínico a longo prazo da dosagem de ponatinibe baseada na resposta ao tratamento de terceira linha para LMC-FC, especialmente em pacientes com a mutação T315I.⁴

A CONITEC, em 2024, recomendou em sua Deliberação nº 957 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. ⁵

Seguindo o parecer favorável pela incorporação do ponatinibe por parte da CONITEC, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) também atualizou suas regras. Em sua Resolução Normativa ANS Nº 629, de 12 de março de 2025, a agência faz constar, em seu artigo 2º que **“O Anexo II da RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021, passa a vigorar acrescido de indicação de uso para o medicamento Ponatinibe, listado na Diretriz de Utilização - DUT nº 64, vinculada ao procedimento ‘TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)’ , estabelecendo-se a cobertura obrigatória do medicamento Ponatinibe para o tratamento de LMC - Leucemia Mielocítica (mielóide, mielógena, granulocítica) Crônica, nas fases crônica, acelerada ou blástica, com falha/resistência ou intolerância aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração.** ⁶

A agência do Reino Unido, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) 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 ⁷.

A agência canadense (CADTH) 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.⁸

O quadro clínico descrito no presente auto **não configura urgência**

conforme a Resolução CFM nº 1451/1995. No entanto, um elevado tempo de espera para início da terapia com o medicamento proposto pode expor o paciente ao risco de complicações.⁹

IV – CONCLUSÃO:

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se de paciente de 40 anos, portador de Leucemia Mielóide Crônica em fase acelerada (FA) refratária ao tratamento prévio com 2 inibidores de tirosina quinase diferentes;

Considerando que o medicamento ponatinibe possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e está indicado em bula para o manejo do quadro clínico apresentado, conforme relato médico;

Considerando que existem evidências científicas confiáveis que sustentam a indicação do tratamento proposto com ponatinibe para o quadro clínico descrito com eficácia e segurança aceitáveis;

Considerando que as agências inglesa e canadense recomendam o ponatinibe como a 3ª linha terapêutica da leucemia mieloide crônica (LMC) em fase crônica;

Considerando a recomendação favorável pela CONITEC para o uso da medicação prescrita no SUS para casos como o do presente auto;

Considerando ainda, que a ANS publicou a diretriz que estabelece a cobertura obrigatória para o fornecimento do medicamento Ponatinibe para casos como o do presente auto;

Este NATJUS considera a presente demanda como **justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

- 1) CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto**. Brasília-DF. 2020. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/pcdt_leucemiamieloidecronicadulto_cp_02_2020.pdf/@display-file/file
- 2) ANVISA. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=iclusig>
- 3) Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E,

Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Lustgarten S, Rivera VM, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes TP, Shah NP, Kantarjian HM. **Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial.** Blood. 2018 Jul 26;132(4):393-404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29567798; PMCID: PMC6071555.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6071555/>

4) Kantarjian H, Deininger M, Apperley JF, Arthur CK, Chuah C, Hochhaus A, de Lavallade H, Lipton JH, Lomaia E, McCloskey J, Maness L, Mauro M, Moiraghi B, Pavlovsky C, Rosti G, Rousselot P, Chao B, Vorog A, Reddick LE, Patel N, Hennessy M, Yeh T, Cortes J. **Five-year follow-up of OPTIC: long-term efficacy, safety, and mutation analyses of ponatinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia from a randomized phase 2 trial.** Leukemia. 2026 Jul 24. doi: 10.1038/s41375-026-03009-x. Epub ahead of print. PMID: 42498834. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42498834/>

5) CONITEC. Relatório de Recomendação nº 960.

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-960-ponatinibe/@@display-file/file>

6) ANS. RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 629, DE 12.03.2025. <https://legismap.com.br/leis-e-normas/resolucao-normativa-ans-n-629-de-12-03-2025>

7) National Institute of Health and Care Excellence (NICE). NICE. 2017. **Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia** - Technology appraisal guidance [TA451]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451>

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

9) CFM.

https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/1995/1451_1995.pdf

VI – DATA:

20/08/2026

NATJUS – TJMG