

NOTA TÉCNICA Nº 4972-A/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: 11/07/2025
- 1.4. Data da Resposta: 27/08/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/10/1987 - 37 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)

(...) solicite-se a emissão de nova nota técnica por meio do Sistema Nacional de Pareceres e Notas Técnicas (e-NatJus), nos termos do § 4º do artigo 1º do Provimento nº 84, de 14 de agosto de 2019, do Conselho Nacional de Justiça, para que seja esclarecido se a incorporação do medicamento Ponatinibe engloba especificamente a situação clínica da autora.

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 paciente em questão se enquadra nesse perfil.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

| Medicamento | Princípio Ativo | Registro na ANVISA | Disponível no SUS? | Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento | Existe Genérico ou Similar? |
|----------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|--|-----------------------------|
| PONATINIBE (ICLUSIG) | CLORIDRATO DE PONATINIBE | 1390000010022 | NÃO | Imatinibe, Dasatinibe, Nilotinibe, Hidroxiureia, Alfa-interferona, citarabina, transplante de células-tronco hematopoiéticas | NÃO |

| Medicamento | Marca Comercial | Laboratório | Apresentação | PMVG | Dose | Custo Anual* |
|--|-----------------|---|-------------------------------------|----------------|---------------|----------------|
| PONATINIBE | ICLUSIG | PINT PHARMA PRODUTOS MÉDICO-HOSPITALARES E FARMACEUTICOS LTDA | 15 MG COM REV FR PLAS PEAD OPC X 30 | R\$ 9.629,88 | 03 CAIXAS/MÊS | R\$ 346.675,68 |
| CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO | | | | R\$ 346.675,68 | | |
| MÉDICO PRESCRITOR | | | | | | |

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 08/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: (x) Recomendado

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.

Decisão Final: 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.

5. Discussão

A leucemia é uma doença maligna da célula hematopoiética, mais especificamente dos leucócitos, células de defesa ou “células brancas” do sangue. Essa célula maligna se prolifera de forma descontrolada na medula óssea, se acumula, substitui os elementos normais dessa região e o excesso dessas células é identificado no sangue periférico.

A maioria dos casos surge sem motivo aparente. O tipo da leucemia vai depender do tipo de célula sanguínea que se tornou cancerosa e de seu crescimento rápido ou lento, o que basicamente caracteriza a doença na sua forma aguda ou crônica. Dessa forma, existem vários tipos de leucemia, sendo as quatro principais: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC).

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença clonal maligna caracterizada pela superprodução de células mieloides. Corresponde a 15% de todas as leucemias em pacientes adultos, com leve predominância no sexo masculino, e a idade média na apresentação é de 67 anos.

A LMC está associada à fusão de dois genes: o BCR (no cromossomo 22) e o ABL1 (no cromossomo 9), resultando no gene híbrido BCR-ABL1 (gene leucemia-específico). Essa fusão anormal geralmente resulta de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que dá origem a um cromossomo anormal chamado cromossomo Philadelphia (Ph). Ou seja, esse cromossomo abriga o gene de fusão BCR-ABL1. E esse gene híbrido BCR-ABL1 é detectável pelo exame PCR (reação em cadeia da polimerase, do inglês polymerase chain reaction). O gene BCR-ABL1 resulta na formação de um produto gênico único, a proteína de fusão BCR-ABL1. Esta nova proteína possui atividade de tirosina quinase que participa do metabolismo celular e é responsável pela patogênese da LMC, induzindo a medula óssea a proliferar o clone de células mieloides malignas.

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

- Fase crônica: apresenta-se com leucocitose (excesso de leucócitos) e não há alteração significativa da medula óssea. Usualmente o diagnóstico é realizado nessa fase e, em pacientes não tratados, ela progride para uma fase mais avançada em 3 a 5 anos.

- Fase acelerada ou de transformação: caracterizada por uma perda progressiva da diferenciação celular.

A característica clínica da LMC é a produção descontrolada de granulócitos (um tipo de célula de defesa) maduros e em maturação, predominantemente neutrófilos, mas também basófilos e eosinófilos. Na ausência de tratamento, a LMC tem um curso clínico trifásico ou bifásico à medida que progride de uma fase crônica para uma fase acelerada e uma crise blástica terminal. Algumas vezes passa da fase crônica diretamente para a crise blástica, principalmente quando a fase blástica é linfoide.

O diagnóstico da LMC 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 um exame de citogenética, FISH ou método molecular, em pacientes com leucocitose (e ocasionalmente trombocitemia) persistente.

A leucemia mieloide crônica (LMC) é caracterizada pela presença do gene de fusão BCR-ABL1, cuja proteína tirosina quinase é o alvo dos ITKs. A falha ao tratamento com ITKs de primeira (imatinibe) e segunda geração (dasatinibe) ocorre em até 30% dos pacientes, por resistência ou intolerância.

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. Na LMC em fase crônica, o tratamento de escolha consiste em utilizar inicialmente um inibidor de tirosina quinase (por exemplo, imatinibe, nilotinibe, dasatinibe) visando a bloquear a ativação da tirosina quinase aberrante. Está disponível no Brasil, para o tratamento inicial de pacientes em fase crônica, o inibidor da tirosinoquinase (ITQ) de primeira geração mesilato de imatinibe.

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

- Falência ao Imatinibe em primeira linha: dasatinibe ou nilotinibe a depender do perfil de mutação e de segurança, esse último descrito acima.
- 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.
- Pacientes com mutação T315, em qualquer linha: considerar TMO alogênico.

Estudos que avaliaram ITQs de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe) mostraram que eles 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. Outros ITQs, isto é, ponatinibe, asciminibe são reservados para pacientes que demonstraram resistência aos outros ITQs ou com mutações específicas BCR::ABL1 (por exemplo, T315I).

Na doença avançada (fase acelerada/fase blástica), é também recomendado um ITQ de terceira geração, ponatinibe ou asciminibe, em vez de imatinibe; a seleção de um ITQ

específico é orientada pela análise de mutação de BCR::ABL1, perfil de toxicidade e comorbidade.

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. Assim, em primeira linha, independentemente do perfil de risco, o tratamento pode iniciar com imatinibe, nilotinibe, dasatinibe ou bosutinibe

Ponatinibe

O Cloridrato de Ponatinibe é um agente antineoplásico, inibidor de proteína quinase do ABL e do mutante T315I de ABL, de terceira geração. O ponatinibe é um inibidor de tirosina quinase (ITK) de terceira geração, altamente potente contra a proteína BCR-ABL1 e suas mutações, incluindo a mutação T315I, conhecida por conferir resistência a outros ITKs.

O principal estudo do uso de Cloridrato de Ponatinibe na Leucemia Mieloide Crônica que levou à sua aprovação em 2012 pela Food and Administration (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 (LMCFC) previamente tratados. A sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos foi de 73% e a sobrevida global (SG) de 86%, destacando a durabilidade do efeito terapêutico.

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.

A administração do ponatinibe requer monitoramento rigoroso, especialmente quanto ao risco de eventos arteriais trombóticos, sendo recomendada individualização da dose conforme a resposta e tolerabilidade.

Diretrizes como as da NCCN (2025) e da ELN (2023) colocam o ponatinibe como a principal opção terapêutica em pacientes com falha a múltiplos ITKs e sem viabilidade de transplante, considerando seu perfil único de ação e eficácia superior em contextos de resistência avançada.

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.

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.

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.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão de doença.

6.3. Parecer

- Favorável
 Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

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 paciente em questão se enquadra nesse perfil.

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
 NÃO

7. Referências bibliográficas

1. Cortes JE et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome–positive leukemias. N Engl J Med. 2013;369:1783–1796. doi:10.1056/NEJMoa1306494
2. Nicolini FE et al. Long-term follow-up of the phase 2 PACE trial: ponatinib in patients with CML. Blood. 2018;132(4):393–404. doi:10.1182/blood-2018-02-829423
3. NCCN Guidelines®: Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2025. <https://www.nccn.org>
4. ELN Recommendations. Management of CML. Leukemia. 2023.
5. UpToDate. Treatment of resistant CML. Atualizado em 2025.
6. ANVISA. Registro de ponatinibe. Consulta abril/2025.
7. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mielóide Crônica. CONITEC. Fevereiro 2020. Disponível online em : http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/PCDT_Leucemia_MieloideCronicaAdulto_CP_02_2020.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório para a sociedade nº 490: ponatinibe no tratamento de resgate de pacientes com leucemia mieloide crônica em que houve falha aos inibidores de tirosina quinase de segunda geração. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [citado 2025 ago 27]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/sociedade/relatorio-para-a-sociedade-com-decisao-final-no-490>

8. 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 agravo 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