Nota Técnica 262986

Data de conclusão: 18/09/2024 09:48:37

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 262986

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: Leucemia mielóide aguda.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: VENETOCLAX

Via de administração: VO

Posologia: venetoclax 100mg - Uso contínuo. Tomar 3 comprimidos ao dia, contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: VENETOCLAX

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Atualmente, para o tratamento de pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva, a alternativa no SUS é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada à hidroxiureia oral.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VENETOCLAX

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VENETOCLAX

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VENETOCLAX

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O venetoclax é uma molécula capaz de inibir a proteína anti-apoptótica BCL-2 em neoplasias malignas que a expressam em alta intensidade, como a leucemia linfocítica crônica e leucemia mieloide aguda (6,7).
Estudo, citado no processo, de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da azacitidina mais venetoclax, em comparação com azacitidina mais placebo. Foram alocados aleatoriamente pacientes não tratados anteriormente com LMA confirmada que eram inelegíveis para terapia de indução padrão devido a condições coexistentes, porque tinham 75 anos de idade ou mais, ou ambos, para azacitidina mais venetoclax ou placebo. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida global. Com randomização 2:1, 286 pacientes foram designados para azacitidina mais venetoclax e 145 foram designados para azacitidina mais placebo. Em ambos os grupos, a mediana de idade foi de 76 anos. A duração média do acompanhamento foi de 20,5 meses (variação, <0,1 a 30,7). A sobrevida global mediana foi de 14,7 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%, 11,9 a 18,7) no grupo azacitidina-venetoclax e de 9,6 meses (IC 95%, 7,4 a 12,7) no grupo controle (taxa de risco para morte, 0,66; IC 95%, 0,52 a 0,85; P<0,001). A incidência de neutropenia febril foi maior no grupo venetoclax-azacitidina do que no grupo controle. A interpretação desses achados deve ser ponderada pelo fato de que o número de pacientes em cada subgrupo não foi grande (8).
Bewersdorf e colaboradores (9) publicaram em 2020 revisão sistemática da eficácia do venetoclax em monoterapia ou de maneira combinada com terapias de baixa intensidade, incluindo na revisão estudos observacionais ou de intervenção de fase 2 (não comparados). Foram analisados sete manuscritos, que totalizaram apenas 224 pacientes. As taxas ponderadas de desfecho clínico combinado (resposta completa e resposta completa sem recuperação hematológica) foram de 26,7%, e a sobrevida mediana dos pacientes incluídos nos estudos reportados variaram de 1,8 a 7,8 meses.
Uma segunda revisão sistemática, publicada em 2023, avaliou o tratamento com venetoclax associado ao esquema FLAG-IDA em pacientes com LMA recaída ou refratária (LMA R/R) e pacientes virgens de tratamento (10). O resultado primário de segurança foi a taxa de infecção; o resultado primário de eficácia foi a resposta ao tratamento: remissão completa composta (CRc) e taxa de resposta global (ORR). Seis estudos incluindo 221 pacientes com LMA recém-diagnosticada (n = 120) e LMA R/R (n = 101), foram incluídos. Destes, três eram coortes retrospectivas e três estudos prospectivos, incluindo um estudo de fase 1b e um de fase 2 b. Ainda, somente dois estudos estavam publicados de forma completa, sendo que quatro estavam na forma de resumos de congresso. O agrupamento dos resultados não foi realizado devido a grandes diferenças entre os estudos. As taxas relatadas de febre neutropênica, bacteremia, pneumonia e infecções fúngicas invasivas foram de 44-55%, 24-48%, 12-30% e 11-36% dos pacientes avaliados, respectivamente. As taxas de CRc variaram entre 53% e 78% para LMA R/R. A ORR foi relatada em 60-78% dos pacientes com LMA R/R.
Entre as toxicidades do venetoclax estão o risco de síndrome de lise tumoral, que ocorre particularmente entre pacientes com elevadas contagens de glóbulos brancos, e o de aplasia de medula com prolongados períodos de neutropenia, o que aumenta o risco de infecções

graves por bactérias e fungos potencialmente fatais. As interações com medicamentos (principalmente inibidores moderados a fortes da CYP3A4 - voriconazol, posaconazol, ciprofloxacino, etc.) e alguns alimentos (toranja e carambola) são importantes e por vezes requerem ajustes e atenção à sua administração (7, 11).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
VENETOCLAX	100 MG COM REV9 CT FR PLAS OPC X 120		R$ 37.473,60	R$ 337.262,40

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 11, de 19 de dezembro de 2019, o CAP é de 20,09%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O venetoclax é produzido pelo laboratório Abbvie Farmacêutica LTDA e com base na prescrição médica e considerando os dados da tabela CMED de agosto de 2024, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano do tratamento pleiteado.
Não localizamos avaliação econômica do comitê nacional (CONITEC) ou de agências internacionais (CADTH) sobre o uso desta tecnologia em combinação com azacitidina.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), órgão público do serviço de saúde do Reino Unido, recomendou em abril de 2022 o uso de venetoclax associado a baixas doses de citarabina como uma opção para o tratamento de pacientes com LMA nos quais a quimioterapia intensiva não estiver indicada ou compatível. Essa recomendação é feita somente mediante acordo comercial entre os fabricantes e o usuário (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento de sobrevida global e melhora da qualidade de vida, com um perfil de efeitos colaterais tolerável.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: VENETOCLAX

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente idosa com diagnóstico de LMA inelegível à quimioterapia de alta intensidade. Nesse contexto, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto (13) indicam tratamento com citarabina subcutânea em baixas doses. O tratamento com venetoclax em combinação com quimioterapia em pacientes com LMA no contexto do pleito não foi avaliado em estudos metodologicamente adequados para comprovar a sua superioridade sobre as terapêuticas disponíveis. O estudo citado no processo avaliou venetoclax ou placebo em associação ao hipometilante azacitidina, o que diverge do caso em

tela.
Assim, frente à incerteza no impacto do tratamento pleiteado em desfechos de sobrevida, e tratando-se de intervenção de alto custo, com elevado impacto orçamentário mesmo que em decisão individual, e não avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entendemos que se justifica o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 17 de setembro de 2015;373(12):1136–52.
2. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 21 de janeiro de 2010;115(3):453–74.
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 26 de janeiro de 2017;129(4):424–47.
4. Todisco E, Ciceri F, Boschini C, Giglio F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al. Factors predicting outcome after allogeneic transplant in refractory acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Bone Marrow Transplant. julho de 2017;52(7):955–61.
5. Reid JH, Marini BL, Benitez LL, Pettit K, Bixby DL, Burke P, et al. Propensity-score Matched Comparison of Salvage Chemotherapy Regimens in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. junho de 2021;21(6):393-400.e1.
6. Venetoclax: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 20 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/venetoclax-drug-information?search=venetoclax&source=panel_search_result&selectedTitle=1~48&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
7. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. outubro de 2018;93(10):1267–91.
8. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971. PMID: 32786187.
9. Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Williams RT, Tallman MS, Zeidan AM, Stahl M. Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2020 Nov 1;105(11):2659-2663.
10. Sherban A, Fredman D, Shimony S, Yeshurun M, Raanani P, Stahi M, Gafter-Gvili A, Wolach O. Safety and efficacy of FLAG-Ida-based therapy combined with venetoclax for the treatment for newly diagnosed and relapsed/refractory patients with AML - A systematic review. Leuk Res. 2023 Aug 4;133:107368.
11. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood. 2020 Jan 9;135(2):85–96.
12. NICE – Venetoclax with low dose cytarabine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy isunsuitable Technology appraisal guidance [TA787] Published: 27 April 2022

13. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia [Internet]. Brasília, DF; 2014. Available from: http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora de 62 anos apresenta laudo médico informando ser portadora de Leucemia Mielóide Aguda. Diagnóstico realizado por biópsia de medula óssea, imunofenotipagem e mielograma. Possui também o diagnóstico de síndrome mieloproliferativa/mielodisplásica desde maio de 2024 (na ocasião, apresentando-se como pancitopenia), evoluindo com progressão para leucemia mieloide aguda com internação hospitalar no início de julho de 2024 permanecendo internada até a data da elaboração do laudo médico em 06 de agosto de 2024. Laudo informa necessidade de transfusões frequentes (devido a anemia grave e plaquetopenia - incorrendo em risco à vida). Apresenta também, devido a baixa contagem de leucócitos e neutrófilos (neutropenia), risco de infecções graves. Nesse contexto, pleiteia o medicamento venetoclax para ser usado em combinação com citarabina em baixas doses.
A leucemia mielóide aguda (LMA) é neoplasia das células tronco hematopoiéticas caracterizada pela proliferação destes progenitores na medula óssea, o que determina citopenias (anemia, glóbulos brancos baixos e plaquetas baixas), leucocitose (elevação dos glóbulos brancos), e infiltração de tecidos (pele, sistema nervoso central, linfáticos, entre outros) (1). A idade mediana do diagnóstico das LMA é aproximadamente 67-68 anos, acomete homens e mulheres em taxa semelhante, e apresenta como fatores de risco doenças genéticas (exemplos: síndrome de Down, anemia de Fanconi, disceratose congênita, etc.), doenças hematológicas, mutações germinativas e exposições ao longo da vida, em particular, a radiação ionizante, aos benzenos e a agentes quimioterápicos (1).
O tratamento depende do risco de recaída da doença, estabelecido pelas suas características genéticas, histórico do paciente e resposta à terapêutica inicial (1–3). Em resumo, entre pacientes com até 65 anos e sem comorbidades se opta por indução de remissão com esquemas de poliquimioterapia, a terapia de consolidação pode ser tanto quimioterapia de alta intensidade quanto transplante de medula óssea, a depender do risco genético de recaída. Entre pacientes com idade maior do que 65 anos geralmente se lança mão de terapias paliativas como citarabina em baixas doses ou azacitidina.
Em situação de refratariedade, o paciente pode ser submetido a protocolos de quimioterapia de resgate baseados em poliquimioterapia (alguns exemplos são FLAG, MEC e o CLAG) seguidos de consolidação com transplante alogênico de medula óssea ou regime de transplante ‘sequencial’ (protocolo de quimioterapia, seguido de condicionamento e infusão do enxerto de células tronco hematopoiéticas) (4,5). Infelizmente, neste cenário a sobrevida geral estimada é extremamente baixa, em torno de 20% a longo prazo (3 a 5 anos).