Nota Técnica 304100

Data de conclusão: 23/01/2025 11:00:27

Paciente

Idade: 78 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Morro Redondo/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 Pelotas

Tecnologia 304100

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, 180cp/mês. Tomar um comprimido por via oral 1 vez ao dia no primeiro dia, dois comprimidos por via oral 1 vez ao dia no segundo dia, três comprimidos por via oral ao dia no terceiro dia, a partir do quarto dia, seis comprimidos por via oral 1 vez ao dia por tempo indeterminado, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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).
O uso deste medicamento para pacientes com LMA recaída ou refratária tem evidência escassa na literatura. Não localizamos nenhum ensaio clínico randomizado avaliando este esquema terapêutico.
Estudo citado no processo (8), avaliou a segurança e eficácia do venetoclax com decitabina ou azacitidina a partir de um grande estudo multicêntrico de fase 1b de escalonamento de dose e expansão. Os pacientes (N = 145) tinham pelo menos 65 anos de idade com LMA virgens de tratamento e eram inelegíveis para quimioterapia intensiva. Durante o aumento da dose, venetoclax oral foi administrado a 400, 800 ou 1200 mg por dia em combinação com decitabina (20 mg/m2, dias 1-5, por via intravenosa [IV]) ou azacitidina (75 mg/m2, dias 1-7, IV ou subcutâneo). Na expansão, 400 ou 800 mg de venetoclax com qualquer um dos agentes hipometilantes (HMA) foram administrados. A mediana de idade foi de 74 anos, com citogenética de baixo risco em 49% dos pacientes. Considerando todos os pacientes (N=145), os seguintes resultados de eficácia foram alcançados: remissão completa (RC) em 54 pacientes (37%), RC ou remissão completa com recuperação incompleta da medula (RCi) em 97 pacientes (67%), resposta global em 99 pacientes (68%) e resposta global ou estado morfológico livre de leucemia (MFSL) em 120 pacientes (83%). A duração mediana da resposta para todos os pacientes responsivos ao tratamento no estudo foi de 11,3 meses (N=97; IC95%: 8,9-não alcançado). A SG mediana foi de 17,5 meses (IC95%: 12,3-não alcançado).
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 REV19 CT FR PLAS OPC X 120		R$ 35.859,58	R$ 681.332,02

* 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 abril 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 e NICE) sobre o uso desta tecnologia no cenário clínico pleiteado.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto para o cenário clínico em questão.

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

Conclusão

Tecnologia: VENETOCLAX

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente idoso com diagnóstico de LMA inelegível à quimioterapia de alta intensidade. Nesse contexto, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto (12) 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 em associação aos hipometilantes na ausência de um grupo comparador sem o uso de venetoclax.

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 26 de setembro de 2021]. 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, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood [Internet]. 2019 Jan 3;133(1):7–17. Available from: https://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/1/7/1407382/blood868752.pdf
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. 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 75 anos apresenta laudo médico informando ser portador de Leucemia Mielóide Aguda, com diagnóstico em dezembro de 2023. Apresentava diagnóstico prévio de síndrome mielodisplásica, que progrediu em vigência do uso de azacitidina. Paciente idoso e frágil, sem condições de realizar quimioterapia de alta intensidade. 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).