Nota Técnica 348629

Data de conclusão: 16/05/2025 09:47:58

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Alvorada/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 348629

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: C92.0 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: venetoclax 100mg, 180 cp/mês. Tomar um comprimido por via oral 1

vez ao dia no primeiro dia, dois co

Posologia: venetoclax 100mg, 180 cp/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 1 vez ao dia no terceiro dia, a partir do quarto dia, seis comprimidos por via oral 1 vez ao dia por temp? indeterminado, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável

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: Não há

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 (7,8). O uso de venetoclax combinado a doses baixas de citarabina ou agentes hipometilantes apresenta-se como terapia recomendada em pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva (9,10).
O ensaio clínico VIALE-C, um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado de fase III, avaliou a eficácia do uso de venetoclax em combinação com citarabina em baixa dose (LDAC – low-dose cytarabine) em comparação com LDAC isolado no tratamento de pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva (11). Participaram do estudo 211 pacientes com mediana de idade de 76 anos, randomizados em grupo de intervenção com venetoclax + LDAC (n=143) e, grupo controle com placebo + LDAC (n=68), tratados em ciclos de 28 dias. A análise inicial mostrou uma sobrevida mediana de 7,2 meses (IC95% 5,6 a 10,1) no grupo venetoclax + LDAC versus 4,1 meses (IC95% 3,1 a 8,8%) no grupo controle, diferença considerada não estatisticamente significativa. Uma análise adicional, com mais seis meses de seguimento, demonstrou uma sobrevida mediana de 8,4 meses no grupo venetoclax + LDAC, com razão de risco (HR) de 0,70 (IC 95%: 0,50–0,98; p = 0,04), confirmando benefício clínico. Além disso, as taxas de remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RCi) foram de 48% no grupo venetoclax + LDAC, comparado a 13% no grupo LDAC isolado. Os eventos adversos de grau ?3 mais comuns no grupo venetoclax + LDAC foram neutropenia febril (32%), neutropenia (47%) e trombocitopenia (45%), comparados a 29%, 16% e 37%, respectivamente, no grupo controle. Os principais motivos para descontinuação do tratamento incluíram falha terapêutica (12% vs 19%), progressão da doença (11% vs 16%), óbito (12% em ambos os grupos).
Uma análise de seguimento de 2 anos do estudo previamente citado foi realizada com o objetivo de verificar a manutenção do benefício de sobrevida (12). Ao final desse seguimento, com mediana de duração de 34,7 meses, observou-se que 83,9% dos pacientes do grupo venetoclax + citarabina em baixa dose (LDAC) haviam evoluído para óbito, em comparação com 89,7% no grupo controle. Ainda assim, 7% dos participantes permaneciam em tratamento ativo com a intervenção. Com a extensão do seguimento, a sobrevida mediana manteve-se em 8,4 meses para o grupo venetoclax + LDAC, comparada a 4,1 meses no grupo controle. A sobrevida em 2 anos foi de 21,5% no grupo intervenção e 12,4% no grupo controle, resultando em um número necessário para tratar (NNT) de 11. Em relação à resposta clínica, 48% dos pacientes que atingiram RC ou RCi, a sobrevida mediana foi de 20,7 meses (IC 95%, 12,7–24,5), em contraste com 3,4 meses (IC 95%, 2,1–4,1) para aqueles que não alcançaram remissão.
Complementando essas evidências, o ensaio clínico de fase III VIALE-A, conduzido por DiNardo e colaboradores, avaliou a combinação de venetoclax com azacitidina em comparação com azacitidina isolada em pacientes com LMA não elegíveis à quimioterapia intensiva (13).

Foram incluídos pacientes com idade acima de 75 anos ou maiores de 18 anos com comorbidades significativas, como insuficiência cardíaca congestiva, angina, capacidade de difusão de oxigênio reduzida (<65%) ou ECOG 2 a 3. Após seguimento de 20,5 meses, observou-se uma sobrevida mediana superior no grupo que recebeu a combinação (14,7 meses; IC95% 11,9 a 18,7) em comparação ao grupo controle (9,6 meses; IC95% 7,4 a 12,7). As taxas de resposta combinada (RC + RCi) também foram significativamente maiores no grupo venetoclax + azacitidina (66,7%; IC95% 60 a 71,9%) em comparação com a monoterapia (28,3%; IC95% 21,1 a 36,3%), consolidando os benefícios clínicos da combinação em pacientes frágeis com LMA.
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 (8,14).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
VENETOCLAX	100 MG COM REV18 CT FR PLAS OPC X 120		R$ 37.485,89	R$ 674.746,02

* 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 maio de 2025, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Em abril de 2020 a Conitec emitiu um relatório para a sociedade sobre o uso de venetoclax em combinação com azacitidina para pacientes recém diagnosticados com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva (15). O relatório inicial não recomendava a incorporação do venetoclax combinado a azacitidina devido aos estudos serem recentes e o tratamento apresentar um custo alto. O impacto orçamentário estimado foi de R$ 404 milhões a R$ 478 milhões em cinco anos. A solicitação de avaliação de venetoclax em combinação com azacitidina não foi concluída pela Conitec pois teve o processo encerrado a pedido do demandante.
No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o uso de venetoclax em associação com azacitidina como uma opção de tratamento para adultos com leucemia mieloide aguda não tratada, quando a quimioterapia intensiva for considerada inadequada (16). Também há recomendação para o uso de venetoclax em combinação com baixas doses de citarabina, desde que o paciente apresente mais de 30% de blastos na

medula óssea (17). Em ambos os casos, entretanto, o fornecimento do venetoclax está condicionado a um acordo comercial que envolva a redução do preço por parte da empresa fabricante (16,17).
A agência canadense Canada´s Drug Agency também recomenda o uso de venetoclax associado a azacitidina para pacientes recém diagnosticados com LMA com mais de 75 anos ou que apresentem comorbidades que impeçam o uso de quimioterapia intensiva de indução, mediante redução de preços de venetoclax e azacitidina (18). A recomendação baseia-se em estudo clínico que demonstrou que a combinação de venetoclax com azacitidina prolongou a sobrevida e melhorou as taxas de resposta ao tratamento em comparação ao uso de placebo com azacitidina. No entanto, a associação não foi considerada custo-efetiva em relação à citarabina em baixa dose, considerando um limiar de disposição a pagar (WTP) de US$ 50.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). As evidências econômicas indicaram que, mesmo com uma redução de 100% no preço do venetoclax, essa combinação ainda não atingiria o limiar de custo-efetividade. Para isso, foi preciso uma redução de 72% nos preços tanto do venetoclax quanto da azacitidina. Considerando os preços públicos atuais, o impacto orçamentário estimado para três anos é de US$ 70.006.541 (18)

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: é esperado melhor taxa de resposta e acréscimo de cerca 4 meses de sobrevida em relação ao tratamento com citarabina em baixas doses ou hipometilantes.

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

Conclusão

Tecnologia: VENETOCLAX

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora pleiteia receber venetoclax para o tratamento de consolidação de LMA. Existem ensaios clínicos randomizados controlados por terapia ativa demonstrando benefícios modestos do uso de venetoclax em combinação com citarabina em doses baixas ou agentes hipometilantes para pacientes com LMA fragilizados e não elegíveis à quimioterapia intensiva, como o caso em tela.
Em relação ao custo da tecnologia, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países que recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave como a leucemia mielóide aguda. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe 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. Larson RA. Acute myeloid leukemia: Management of medically unfit adults - UpToDate. abril de 2025; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-management-of-medically-unfit-adults/print?search=leucemia%20miel%C3%B3ide%20aguda&source=search_result
5. 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.
6. 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.
7. Venetoclax: Drug information - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/venetoclax-drug-information?search=venetoclax&source=panel_search_result&selectedTitle=1~49&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
8. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. outubro de 2018;93(10):1267–91.
9. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. Blood Adv. 6 de agosto de 2020;4(15):3528–49.
10. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. junho de 2020;31(6):697–712.
11. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 11 de junho de 2020;135(24):2137–45.
12. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I, et al. Long-term follow-up of VIALE-C in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy. Blood. 22 de dezembro de 2022;140(25):2754–6.
13. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 12 de agosto de 2020;383(7):617–29.
14. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood. 9 de janeiro de 2020;135(2):85–96.
15. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório 205.

Uso de venetoclax em combinação com azacitidina para pacientes recém-diagnosticados com leucemia mielóide aguda inelegíveis à quimioterapia intensiva [Internet]. 2020 [citado 5 de maio de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/sociedade/resoc205_venetoclax_lma.pdf
16. 1 Recommendations | Venetoclax with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 5 de maio de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta765/chapter/1-Recommendations
17. 1 Recommendations | Venetoclax with low dose cytarabine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 5 de maio de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta787/chapter/1-Recommendations
18. Canada´s Drug Agency. Venetoclax (Venclexta). agosto de 2021; Disponível em: https://www.cda-amc.ca/venetoclax

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo apresentado pela parte (Evento 1, LAUDO14), trata-se de paciente do sexo feminino, com 66 anos de idade. Em janeiro de 2025, foi diagnosticada com leucemia mieloide aguda (LMA), considerada de alto risco devido à presença de cariótipo complexo (Evento 1, INF12, página 1), diagnóstico confirmado por imunofenotipagem de medula óssea (Evento 1, LAUDO13, página 1). No momento do diagnóstico, apresentava hiperleucocitose, blastos em sangue periférico e esplenomegalia, além de quadro clínico de fadiga e perda de peso. Foi realizado protocolo de quimioterapia com citarabina (100 mg por 7 dias) e daunorrubicina (60 mg por 3 dias), entre os dias 31/01/2025 e 06/02/2025. Apresentou resposta completa ao tratamento, porém evoluiu com imunossupressão grave e infecção fúngica invasiva. Esteve internada por longo período para tratamento de mucormicose e aspergilose, necessitando internação em unidade de terapia intensiva devido a neutropenia febril severa. Atualmente, encontra-se com prejuízo funcional (ECOG 2) e apresenta como comorbidades hipertensão e hipotireoidismo. Em vista do quadro e do alto risco de mortalidade associado a terapias de altas doses, a fase de consolidação quimioterápica não foi realizada, com o protocolo IDAC com citarabina em altas concentrações, especialmente por se tratar de paciente idosa e frágil, sendo considerada não candidata à quimioterapia intensiva. Nos documentos apresentados não foi informado se o uso de venetoclax será em monoterapia ou associado a outro agente. Neste contexto, pleiteia venetoclax para tratamento de leucemia mielóide aguda.
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. A terapia de consolidação não está recomendada nos casos em que os pacientes permanecem clinicamente inaptos ou frágeis após alcançarem remissão completa, pois os efeitos adversos geralmente superam os potenciais benefícios (4). 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) (5,6). Infelizmente, neste cenário a sobrevida geral estimada é extremamente baixa, em torno de 20% a longo prazo (3 a 5 anos).