Nota Técnica 385392

Data de conclusão: 05/08/2025 12:54:51

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Faxinalzinho/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 385392

CID: C92 - Leucemia mielóide

Diagnóstico: Leucemia mielóide (C92)

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 120mg/m2 120 comprimidos mensais (uso 4x ao dia), por 6 meses.

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: Os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

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 (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). Não foram identificados ensaios clínicos randomizados que avaliassem a eficácia do venetoclax em pacientes com LMA refratária.

Uma revisão sistemática avaliou o uso de terapia combinada com venetoclax em pacientes (n=222) com LMA recidivantes ou refratários através de sete ensaios clínicos não randomizados. A metanálise revelou uma taxa de remissão completa de 15,4% (IC 95%: 3,9 a 31,7%), taxa de remissão parcial de 2,6% (IC 95%: 0,5 a 5,8%) e taxa de não remissão de 24,4% (IC 95%: 13,7 a 36,9%). Quanto aos efeitos adversos, a incidência de diarreia foi de 10,0% (IC 95%: 0,0 a 32,2%), hipocalemia foi de 16,4% (IC 95%: 9,0 a 25,3%), neutropenia febril foi de 39,6% (IC 95%: 27,0 a 52,8%) e trombocitopenia foi de 28,4% (IC 95%: 19,1 a 38,7%), entre outros efeitos (11).

Um estudo de coorte multicêntrico também investigou a eficácia e segurança da terapia combinada com venetoclax em pacientes com LMA refratária (n=68). A taxa de remissão completa foi de 51,5% (35 pacientes) e taxa de remissão parcial de 13,2% (9 pacientes). Entre os pacientes com LMA refratária, 57 apresentaram pelo menos um evento adverso, sendo neutropenia (20,6%) e trombocitopenia (16,2%) os mais frequentes (12).

Outro estudo (13) avaliou a eficácia da combinação de venetoclax com agentes hipometilantes em pacientes com LMA recidivante ou refratária de maneira retrospectiva. A pesquisa incluiu 33 pacientes com idade média de 62 anos, dos quais 61% haviam falhado em terapias anteriores com agentes hipometilantes e 39% tinham passado por transplante alogênico de células hematopoéticas. A taxa de resposta global observada foi de 64%, com 30% dos pacientes alcançando RC, 21% remissão completa com recuperação hematológica incompleta (CRi) e 12% atingindo um estado morfológico livre de leucemia. O tempo mediano para a melhor resposta foi após dois ciclos de tratamento. Entre os pacientes que alcançaram RC ou RCi e foram avaliados para doença residual mínima, 53% apresentaram resultados negativos, indicando ausência de células leucêmicas detectáveis. A sobrevida global em um ano para todos os pacientes foi de 53%, sendo maior para aqueles com LMA de novo (73%) em comparação com LMA secundária ou relacionada à terapia (aproximadamente 30%). Os eventos adversos mais comuns incluíram neutropenia prolongada e infecções.

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).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
VENETOCLAX	100 MG COM REV12 CT FR PLAS OPC X 120		R$ 37.485,89	R$ 449.830,68

* 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 julho 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, em primeira linha de tratamento, 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).

Em estudo de custo efetividade baseado em dados de eficácia do estudo VIALE-A avaliou o uso de azacitidina em associação a venetoclax versus azacitidina isolada, para LMA em primeira linha, entre pacientes não candidatos a terapias intensivas, e dentro de cenário de tratamento estadunidense (18). O uso de azacitidina em associação a venetoclax esteve associado a melhora de desfechos clínicos com ganho de 0,61 QALY acompanhado de um incremento de $159.595,00 de custo, quando comparado com a azacitidina apenas. Tendo em vista a razão de custo efetividade incremental (RCEI) apresentada de $260.343,00 por QALY ganho, e um limiar de disponibilidade a pagar de $150.000,00 por QALY ganho, esta estratégia não foi considerada custo efetiva. Em conclusão, os autores sugerem que uma redução do preço do venetoclax da ordem de 60% seria necessária para esta tecnologia ser considerada aceitável (19) no cenário americano, considerando o limiar previamente citado.
É importante notar que os estudos econômicos disponíveis concentram-se em pacientes recém-diagnosticados e inelegíveis para quimioterapia intensiva. Não estão disponíveis avaliações econômicas para o cenário clínico em tela no contexto brasileiro. Além disso, não há avaliação pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido e Canada´s Drug Agency do Canadá da terapia combinada com venetoclax em pacientes com LMA refratária, que trata-se do caso em tela.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado. Sem dados de estudos comparativos em casos refratários. A taxa de resposta ao tratamento com venetoclax variou substancialmente entre os estudos analisados. Alta incidência de efeitos adversos. Com relação ao uso associado com agentes hipometilantes, pacientes apresentaram taxas de resposta de 53% em um 1 ano.

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

Conclusão

Tecnologia: VENETOCLAX

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora já fez uso prévio do agente hipometilante azacitidina e mostrou-se refratária ao tratamento em monoterapia. Pleiteia receber venetoclax, para fazer o uso combinado com azacitidina, como segunda linha de tratamento 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, diferente do caso em tela. O presente caso refere-se a uma paciente com LMA refratária e, nesse contexto, não há estudos comparativos disponíveis que avaliem a eficácia e segurança do tratamento com venetoclax.
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 prejuízo gerado 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. Jiao N, Shi L, Wang S, et al. Efficacy and Safety of Venetoclax Combination Therapy for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. BMC Cancer. 2024;24(1):1271.
12. Todisco E, Papayannidis C, Fracchiolla N, et al. AVALON: The Italian Cohort Study on Real-Life Efficacy of Hypomethylating Agents Plus Venetoclax in Newly Diagnosed or

Relapsed/Refractory Patients With Acute Myeloid Leukemia. Cancer. 2023;129(7):992-1004.
13. Aldoss I, Yang D, Aribi A, Ali H, Sandhu K, Al Malki MM, Mei M, Salhotra A, Khaled S, Nakamura R, Snyder D, O'Donnell M, Stein AS, Forman SJ, Marcucci G, Pullarkat V. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Haematologica. 2018 Sep;103(9):e404-e407. doi: 10.3324/haematol.2018.188094. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29545346; PMCID: PMC6119155.
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
19. Patel KK, Zeidan AM, Shallis RM, Prebet T, Podoltsev N, Huntington SF. Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia. Blood Adv. 23 de fevereiro de 2021;5(4):994–1002.

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, LAUDO34, Página 1; Evento 1, LAUDO35, Página 1), trata-se de pessoa idosa do sexo feminino, com 75 anos de idade. Em novembro de 2024 estava em acompanhamento regular no ambulatório de onco hematologia por uma síndrome mielodisplásica. Na ocasião, apresentava plaquetopenia com necessidade transfusional. No exame de medula havia 4% de blastos e cariótipo de medula sem alteração. Com o passar do tempo, as transfusões sanguíneas foram ficando mais seriadas, houve piora da anemia e um novo exame de medula evidenciou evolução da doença, com 12,5% de blastos e alteração do cariótipo de medula, com aumento de um cromossomo Trissomia +8. Com isso, em janeiro de 2025, foi diagnosticada com Leucemia Mielóide Aguda (LMA) confirmada por medulograma (Evento 1, LAUDO36, Página 1), imunofenotipagem de medula óssea (Evento 1, LAUDO37, Página 1) e cariótipo de medula (Evento 1, LAUDO12, Página 1). Não apresenta comorbidades. Vem sendo tratada com boa tolerância, com azacitidina 75mg/m2, 1 x ao dia, por 07 dias, a cada 28 dias com resposta parcial e pouco controle da doença, mesmo após a realização de 5 ciclos. A quimioterapia em altas doses com as alternativas disponibilizadas no SUS, bem como o transplante de medula não foram considerados como alternativas terapêuticas, devido à idade e performance da parte autora. Em vista do quadro, pleiteia, por via judicial, venetoclax 100mg na dose de 4 comprimidos 1

vez ao dia, por 6 meses para tratamento de leucemia mielóide aguda (Evento 1, LAUDO13, Página 1). Nos documentos apresentados foi informado que o uso de venetoclax será associado a outro agente, azacitidina (já em uso pela parte autora).

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).