Nota Técnica 581886

Data de conclusão: 05/10/2026 19:40:00

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Eldorado do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Unidade de Apoio em Saúde do RS

Tecnologia 581886-A

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: Leucemia mielóide aguda, D46.9 Síndrome mielodisplásica, não especificada.

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: VENETOCLAX e AZACITIDINA

O produto está inserido no SUS? Sim

O produto está incluído em: RENAME

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: VENETOCLAX e AZACITIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o tratamento da SMD de alto risco, estão disponíveis a quimioterapia citotóxica (citarabina), o transplante de medula óssea e medidas de suporte clínico como agentes estimulantes da eritropoiese (alfaepoetina), fator estimulador de colônias de granulócitos (filgrastim) e transfusões de hemocomponentes. No caso em tela, entendemos que a alternativa disponível é o controle de sintomas e suporte clínico (cuidados paliativos).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VENETOCLAX e AZACITIDINA

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VENETOCLAX e AZACITIDINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A azacitidina é um análogo nucleosídeo que inibe a DNA metiltransferase e também apresenta toxicidade direta às células hematopoiéticas anormais. Através de sua ação hipometilante, altera a replicação celular e possui ação antineoplásica (6). Já 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).

A eficácia e segurança da azacitidina versus tratamento convencional em pacientes com síndromes mielodisplásicas, foi avaliada por metanálise publicada em 2010 (8). Nesta, os principais critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados e controlados que compararam o efeito de agentes hipometilantes (azacitidina ou decitabina) com o tratamento convencional - medidas de suporte ou quimioterapia citotóxica. O desfecho primário foi sobrevida global (SG) e os secundários foram mortalidade em três meses, mortalidade relacionada ao tratamento, tempo para transformação para leucemia mieloide aguda, resposta hematológica e morte. De um total de 299 estudos, foram incluídos na metanálise quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 952 pacientes. A mediana de idade dos pacientes foi de aproximadamente 70 anos e o uso de agentes hipometilantes resultou em uma maior SG (razão de risco 0,72 [IC95% 0,60-0,85]) e maior tempo para transformação ou morte (razão de risco 0,69 [IC95% 0,58-0,82]). Em análise individual dos fármacos, esse efeito benéfico foi maior para a azacitidina.

Cabe destacar os dados do ensaio clínico de fase 3 publicado no ano de 2009 que comparou a azacitidina com o tratamento de escolha do observador (medidas de suporte, citarabina em baixa dose ou quimioterapia intensiva) para pacientes com SMD de alto risco (9). Foram incluídos 358 pacientes, com idade mediana de 69 anos, distribuídos igualmente entre os

grupos. O tratamento com azacitidina resultou em SG mediana de 24,5 meses, significativamente superior à sobrevida de 15,0 meses observada nos pacientes tratados com regimes convencionais. A toxicidade foi manejável, com perfil de eventos adversos semelhante ao dos regimes convencionais com predomínio de citopenias e eventos gastrointestinais.

Há estudo de fase 1b, aberto, não randomizado e sem grupo controle, que avaliou a combinação de azacitidina e venetoclax em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco virgens de tratamento (10). Foram incluídos 107 pacientes e o desfecho do estudo era avaliar a segurança dos medicamentos, assim como a taxa de remissão completa (RC) da doença com o tratamento. A taxa de resposta completa nesta coorte foi de 29,9%, resultando em uma SG mediana de 26,0 meses. Ainda, 40,7% dos pacientes que necessitavam transfusões de sangue regulares atingiram independência transfusional durante o estudo. Os efeitos adversos do tratamento incluíram sintomas como constipação e náusea, além de toxicidade hematológica como neutropenia e trombocitopenia. A neutropenia febril - efeito adversos grave - ocorreu em 42,1% dos pacientes.

Por fim, há ensaio clínico de fase 3, randomizado, que ainda está em andamento, conhecido como estudo VERONA (11). Este estudo está comparando azacitidina + venetoclax contra azacitidina + placebo em pacientes com SMD de alto risco virgens de tratamento. Embora ainda não tenha publicação oficial, os dados preliminares indicam que o estudo não atingiu o desfecho primário de ganho de sobrevida global. Foram incluídos 509 pacientes no estudo, mas os dados preliminares de SG mediana são de 22,18 meses para a associação contra 21,68 meses para a azacitidina em monoterapia - diferença não significativa.

Custo:

Item: AZACITIDINA
Descrição: 100 MG PO LIOF SUS INJ SC CT FA VD TRANS
Quantidade: 168
Valor Unitário: R$ 1.376,63
Valor Total: R$ 231.273,84
Item: VENETOCLAX
Descrição: 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Quantidade: 12
Valor Unitário: R$ 38.882,01
Valor Total: R$ 466.584,12
Total: R$ 697.857,96

* 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.

A azacitidina é produzida e comercializada por diversas indústrias farmacêuticas no Brasil, em frascos de 100 e 150 mg. Já o venetoclax é produzido pelo laboratório Abbvie Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Venclexta® na forma de comprimidos de 100 mg. Em consulta ao painel CMED, em agosto de 2026, somado aos dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo do primeiro ano do tratamento pleiteado.

Não há estudos de custo efetividade avaliando a associação dos medicamentos para o tratamento da SMD de alto risco no cenário brasileiro. No entanto, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) avaliou o uso de azacitidina em monoterapia para o tratamento de SMD de alto risco em relatório publicado no ano de 2024 (12). Neste documento, foi considerado o custo da azacitidina conforme o Banco de Preços em Saúde - já que o preço médio praticado em compras públicas é geralmente menor do que o explícito na tabela da CMED - e seu valor médio de compra foi de R$ 483,08 por ampola, totalizando um valor de R$ 4.715,55 por ciclo de tratamento. Com base nesses valores, foi calculado uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de 92.400,74. A deliberação preliminar do painel foi de parecer favorável à incorporação do medicamento, porém após consulta pública e reavaliação dos dados associado ao uso de quelantes de ferro, a recomendação final foi desfavorável à incorporação.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo do Reino Unido, publicou em março de 2011 análise de custo-efetividade sobre o mesmo tema (13). Neste documento, o painel reconheceu a azacitidina como opção terapêutica para pacientes com SMD de risco intermediário-2 e alto risco que não fossem submetidos ao transplante de medula. Após negociação comercial para desconto da medicação, a azacitidina foi considerada como custo-efetiva. De fato, a RCEI calculada da azacitidina foi de £ 47,200 por ano de vida ganho ajustado por qualidade (QALY), sendo o valor de £ 50,000 usualmente utilizado como limiar de custo-efetividade.

Na mesma linha, estudos de custo-efetividade realizados no Canadá e Espanha concluíram que o uso de azacitidina neste cenário clínico estava dentro dos limiares de custo aceitável para o sistema público destes países (14,15). As agências de outros países como Escócia e França também aprovaram a incorporação da azacitidina para SMD de risco intermediário-2 e alto risco desde 2011 e 2009, respectivamente (16,17).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Para a azacitidina em monoterapia, há ganho de sobrevida global de aproximadamente 10 meses em comparação ao tratamento convencional. Já para a associação de azacitidina com venetoclax, o resultado é incerto; no entanto, dados preliminares do estudo VERONA não demonstram benefício da combinação em relação à azacitidina em monoterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: VENETOCLAX e AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Existe evidência científica de boa qualidade metodológica acerca do uso de azacitidina para pacientes com SMD de risco intermediário-2 e alto risco. De fato, há estudo

randomizado de fase III e meta análise avaliando o uso deste medicamento e demonstrando benefício clínico relevante: ganho de sobrevida de aproximadamente 10 meses. No âmbito econômico, este tratamento foi recentemente avaliado pela CONITEC. O painel considerou a azacitidina não custo-efetiva quando associada ao uso de quelantes de ferro, principal motivo que levou à decisão pelo parecer desfavorável à sua incorporação no SUS. Porém, na mesma avaliação, o uso de azacitidina isoladamente se mostrou custo-efetivo no cenário brasileiro para aqueles pacientes de risco intermediário e alto - na mesma linha das diversas agências internacionais com pareceres favoráveis ao tema.

Entretanto, a evidência científica acerca do benefício clínico da combinação de azacitidina e venetoclax para pacientes com SMD de alto risco ainda é frágil. Há dados de estudos de fase 1 que sugerem taxas de resposta completa de aproximadamente 30% com o tratamento. Contudo, trata-se de ensaio clínico pequeno, sem braço comparador e, devido às limitações inerentes do delineamento do estudo, não é possível afirmar que a tecnologia pleiteada apresenta superioridade em relação ao tratamento convencional. De fato, dados preliminares de estudo randomizado de fase 3 indicam não haver benefício na associação do venetoclax no cenário em tela.

Considerando o acima exposto, nos posicionamos de maneira favorável ao fornecimento da azacitidina por tempo indeterminado, porém de maneira desfavorável ao fornecimento do venetoclax.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). [Internet]. Disponível em: https://abhh.org.br

2. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1358-1374.

3. Germing U, Schroeder T, Kaivers J, Kündgen A, Kobbe G, Gattermann N. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. Expert Rev Hematol. 2019;12(10):893-908.

4. Montoro J, Yerlikaya A, Ali A, Raza A. Improving Treatment for Myelodysplastic Syndrome Patients. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(12):66.

5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. [Internet]. 2024. Disponível em: www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-916-azacitidina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-sindrome-mielodisplasica-de-alto-risco

6. Azacitidine. FDA Drug Label [Internet] 2025. Disponível em https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5f0f9ee3-a5b1-4a25-a34c-7f38c8433f4a

7. Venetoclax: Drug information - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/venetoclax-drug-information

8. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome--a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2010 Feb;95(2):303–10.

9. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009 Mar;10(3):223-32.

10. Garcia JS, Platzbecker U, Odenike O, et al. Efficacy and safety of venetoclax plus azacitidine for patients with treatment-naive high-risk myelodysplastic syndromes. Blood. 2025 Mar 13;145(11):1126-1135.

11. A. G. Galanopoulos and C. Papi, “ ??vel Therapies in High-Risk Myelodysplastic Syndromes,” European Journal of Haematology 116, no. 6 (2026): 744–758

12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. [Internet]. 2024. Disponível em: www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-916-azacitidina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-sindrome-mielodisplasica-de-alto-risco

13. Recommendations | Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia | TA218 | NICE [Internet]. 2011. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta218

14. Levy AR, Zou D, Risebrough N, Buckstein R, Kim T, Brereton N. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes. Curr Oncol. 2014 Feb;21(1):e29–40.

15. Crespo C, Moreno E, Sierra J, Serip S, Rubio M. Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. Health Econ Rev. 2013 Dec 5;3(1):28.

16. Scottish Medicines Consortium (SMC). Azacitidine 100mg powder for suspension for injection (Vidaza®) SMC No. (589/09). 2011.

17. Haute Autorité de Santé (HAS). VIDAZA - CT 6362. 2009

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando os diagnósticos de leucemia mielóide aguda (Evento 1, ATESTMED2) e síndrome mielodisplásica (Evento 1, LAUDO10 e Evento 27, ATESTMED2). Não obstante, os exames complementares como biópsia de medula óssea e imunofenotipagem por citometria de fluxo indicam a presença de displasia na medula óssea com percentual de blastos de 15-17% (Evento 1, ATESTMED2, Página 5 e Evento 1, ATESTMED2, Página 6), configurando o diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco. Nesse contexto, pleiteia a associação dos medicamentos azacitidina e venetoclax por tempo indeterminado - até progressão de doença ou toxicidade grave - como tratamento de primeira linha da neoplasia.

As síndromes mielodisplásicas (SMD), também chamadas de neoplasias mielodisplásicas (NMD), são um grupo heterogêneo de distúrbios da medula óssea que se apresentam com um curso clínico altamente diverso, caracterizados pela deficiência na produção de células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas). Nos Estados Unidos, a incidência da SMD é de 10 a 20 mil casos por ano, representando em torno de 40 a 80 casos a cada milhão de habitantes (1). Por se tratar de doença heterogênea e com curso clínico variável de acordo com as características clínicas e citogenéticas, a SMD é classificada conforme seu prognóstico de eventos adversos graves - como transformação para leucemia aguda e óbito. O IPSS e o IPSS revisado (IPSS-R) são escores de risco utilizados para classificar a SMD de acordo com o risco de progressão e, desta forma, são úteis para individualizar o tratamento de cada paciente.

Pacientes classificados nos grupos de baixo risco apresentam menor chance de progressão e têm a terapia baseada em medidas de suporte clínico como transfusão de hemocomponentes, terapia de quelação de ferro e uso de agentes estimuladores da eritropoiese (2-4). Já nos grupos de risco intermediário e alto, que apresentam maior risco de complicação, é indicado avaliar o transplante alogênico de medula óssea e o uso de agentes hipometilantes ou quimioterápicos para controle da doença (2,4). Pacientes com contagem de blastos na medula óssea superior a 5% são considerados como alto risco de progressão para leucemia aguda. Ainda, vale ressaltar que, recentemente, devido à elevada mortalidade da doença e risco de transformação para leucemia aguda, a SMD de alto risco é considerada como uma doença neoplásica (oncológica).