

Nota Técnica 18469

Data de conclusão: 24/09/2020 11:47:07

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: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 18469

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: ORAL

Posologia: Venetoclax 100mg, 4 cápsulas ao dia, por seis meses.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 06 mês(es)

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: Quimioterapia, transplante de células tronco, tratamento de suporte e paliativo.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Venetoclax

Laboratório: ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

Marca Comercial: VENCLEXTA®

Apresentação: Venetoclax 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 28.727,96

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Venetoclax

Dose Diária Recomendada: 400mg/dia (4cap)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Tecnologia: Venetoclax

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O venetoclax é um fármaco que inibe uma proteína específica (BCL-2) da célula de linfoma B. Esta inibição gera uma cascata bioquímica capaz de ativar uma protease chamada caspase, que promove a morte programada das células neoplásicas da leucemia mielóide aguda (4).

Os estudos que avaliaram o uso do venetoclax como tratamento da leucemia mielóide aguda consideram, na sua maioria, o seu uso associado ao uso de um agente hipometilante - geralmente a azacitidina - razão pela qual seu registro considera o venetoclax como indicação de tratamento para a LMA apenas em associação e em pacientes inelegíveis para a quimioterapia intensiva. A indicação de uso como monoterapia existe apenas para o tratamento da leucemia linfocítica crônica em adultos (4).

Foram encontradas três artigos de revisão (duas revisões sistemáticas e uma revisão narrativa) que avaliaram o venetoclax no tratamento de condições hematológicas, incluindo leucemia mielóide aguda. Em todas, o estudo que representou o tratamento da condição em monoterapia foi o estudo de fase II, descrito abaixo (5,6,7).

O único estudo clínico que avaliou o uso do venetoclax como monoterapia no tratamento da LMA foi publicado por Konopleva e colaboradores; trata-se de um estudo aberto e não controlado, de fase II, cujo objetivo foi avaliação da eficácia do tratamento e incluiu, como desfecho secundário, avaliação da segurança. Foram incluídos 32 indivíduos com idade média de 71 anos, ECOG entre 0 e 2 e majoritariamente refratários à outros tratamentos (30 pacientes), sendo que 24 (75%) já haviam sido submetidos à tratamento com agentes hipometilantes, 11 (35%) já haviam sido diagnosticados com alguma síndrome mielodisplásica e 2 (6%) eram portadores de LMA secundária à outras neoplasias. A dose de venetoclax administrada diariamente foi de 800mg, podendo chegar a 1.200mg caso não fosse alcançado o resultado esperado (8). O tratamento foi considerado eficaz quando alcançada remissão completa (remissão morfológica) ou remissão incompleta (neutropenia e trombocitopenia residuais) (8,9). Em aproximadamente um mês após o início do tratamento, 6 (19%) pacientes apresentaram remissão da condição; 4 (12,5%) pacientes alcançaram remissão incompleta e 2 (6%) chegaram à remissão completa. Não foi encontrada associação entre a remissão e o uso de doses acima de 800mg. Todos os 6 indivíduos que experimentaram algum tipo de remissão já haviam sido submetidos a outros tratamentos, 3 deles a tratamento com agentes hipometilantes, mesma quantidade de indivíduos que tinham diagnóstico prévio de desordem hematológica. Entretanto, este resultado não foi persistente e, aos 256 dias de seguimento, todos os 32 indivíduos já haviam descontinuado o tratamento com venetoclax, 29 por terem experimentado progressão da doença. O tempo mediano desde o início do tratamento até a progressão da doença foi de 2,5 meses. A mediana de sobrevida livre de doença foi de 2,3 meses e a mediana de sobrevida global de 4,7 meses (8).

A não persistência da remissão promovida pelo tratamento com venetoclax em monoterapia pode estar relacionada à rápida escalada para a resistência celular ao tratamento, identificada e descrita por alguns estudos pré-clínicos (5,10,11). Este parece ser o principal motivo para o uso associado do venetoclax com agentes hipometilantes, o efeito sinérgico destas duas alternativas terapêuticas diminui o efeito de resistência, aumentando a eficácia do tratamento (5).

Quanto ao perfil de segurança do venetoclax, todos os 32 pacientes incluídos no estudo de Konopleva e colaboradores experimentaram algum tipo de evento adverso, sendo náusea, diarreia e hipocalcemia os mais comuns e bem tolerados. Eventos adversos graves foram

observados em 84% (27) dos pacientes, sendo neutropenia febril o mais comum (31%). Um paciente interrompeu o tratamento com venetoclax por ter experienciado um evento adverso grave, ileíte terminal (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: Venetoclax

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências quanto ao uso do venetoclax em monoterapia para o tratamento de idosos com leucemia mielóide aguda refratária à quimioterapia intensiva são limitadas e, apesar de demonstrarem remissão após 4 semanas de uso, mostram recidiva em um tempo mediano de, aproximadamente, 2,5 meses após início do tratamento, provavelmente devido ao desenvolvimento de resistência. Este efeito de resistência pode ser reduzido se o venetoclax for utilizado em associação com um agente hipometilante, o que justifica as avaliações e recomendações das agências reguladoras para seu uso combinado com azacitidina.

Ainda, há forte sugestão de que o tratamento com venetoclax não seja custo-efetivo. Embora não existam estudos específicos para seu uso como monoterapia, o cálculo realizado pela CONITEC, quando avaliou a associação da tecnologia com azacitidina versus tratamento com citarabina em baixa dose, mostra um RCEI de R\$ 194.672,00, considerando desconto de 80% no preço da azacitidina.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. [Kolitz JE, Larson RA, Rosmarin AG. Overview of acute myeloid leukemia in adults \[Internet\]. Waltham \(MA\): UpToDate; 29 Jan 2020 \[citado em 21 de agosto de 2020\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=acute%20myeloid%20leukemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=acute%20myeloid%20leukemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=acute%20myeloid%20leukemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. [Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mielóide Aguda do Adulto. CONITEC; 12 Ago 2014.](#)
3. [Larson RA, Lowenberg B, Schamader KE, Rosmarin AG. Acute myeloid leukemia: Treatment and outcomes in older adults \[Internet\]. Waltham \(MA\): UpToDate; 22 Mar 2020 \[citado em 21 de agosto de 2020\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-treatment-and-outcomes-in-older-adults?search=acute%20myeloid%20leukemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-treatment-and-outcomes-in-older-adults?search=acute%20myeloid%20leukemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\)](https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-treatment-and-outcomes-in-older-adults?search=acute%20myeloid%20leukemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)

4. Abbvie Farmacêutica LTDA. VENCLEXTA® - venetoclax, comprimido revestido de 10, 50 e 100mg [Internet]; ANVISA: 07 Jul 2020 [citado em 21 de agosto de 2020]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>
5. Niu X., Zhao J., Ma J., Xie C., Edwards H., Wang G. Binding of released Bim to Mcl-1 is a mechanism of intrinsic resistance to ABT-199 which can be overcome by combination with daunorubicin or cytarabine in AML Cells. Clin Cancer Res. 2016;22(17):4440–4451.
6. Li Q, Cheng L, Shen K, et al. Efficacy and Safety of Bcl-2 Inhibitor Venetoclax in Hematological Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Front Pharmacol. 2019;10:697. Published 2019 Jun 21. doi:10.3389/fphar.2019.00697
7. 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. 2020 : haematol.2019.242826; doi:10.3324/haematol.2019.242826
8. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. Cancer Discov. 2016;6(10):1106-1117. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0313
9. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, Bloomfield CD. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Journal of Clinical Oncology, 2003. 21(24), 4642–4649. doi:10.1200/jco.2003.04.036
10. Campos EDV, Pinto R. Targeted therapy with a selective BCL-2 inhibitor in older patients with acute myeloid leukemia. Hematol Transfus Cell Ther. 2019;41(2):169-177. doi:10.1016/j.htct.2018.09.001
11. Lin K.H., Winter P.S., Xie A., Roth C., Martz C.A., Stein E.M. Targeting MCL-1/BCL-XL forestalls the acquisition of resistance to ABT-199 in acute myeloid leukemia. Sci Rep. 2016;6:27696.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso de Venetoclax em combinação com azacitidina para pacientes recém-diagnosticados com leucemia mieloide aguda inelegíveis à quimioterapia intensiva - Recomendação preliminar. CONITEC; 4 mar 2020.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venetoclax with a hypomethylating agent or low dose cytarabine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable ID1564 - In development (GID-TA10478) [Internet]; 18 Mar 2020 [citado em 21 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10478>

14. The Therapeutic Goods Administration (TGA). VENCLEXTA, VENCLEXTA STARTING PACK for Acute Myeloid Leukaemia [Internet]; 3 Ago 2020 [citado em 21 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/prescription-medicines-new-or-extended-uses-registered-medicines>.

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico firmando o diagnóstico de leucemia mieloide aguda, em dezembro de 2019. Foi submetida à quimioterapia de indução com citarabina e daunorrubicina, sem atingir resposta. Logo, ao final daquele ano, realizou quimioterapia de resgate (reindução) com fludarabina, citarabina e filgrastima, obtendo resposta morfológica (contagem de neutrófilos acima de $1.000/\mu\text{L}$, plaquetas em quantidade maior ou igual a $100.000/\mu\text{L}$ e blastos em quantidade inferior a 5% na medula) e, dando seguimento ao protocolo, com quimioterapia de consolidação (manutenção), em fevereiro de 2020. Em exame de reavaliação, realizado no mês seguinte, demonstrou recaída da condição, quando foi iniciada nova quimioterapia de resgate com etoposídeo, citarabina e mitoxantrona, sem atingir resposta. Frente ao cenário, a médica assistente solicita uso de venetoclax, em monoterapia, por 6 meses, alegando que o não uso da tecnologia pleiteada pode levar à progressão da doença, piorando a qualidade de vida da paciente e aumentando o risco de morte pela condição.

A leucemia mieloide aguda (LMA) compreende um grupo heterogêneo de neoplasias agressivas do sangue, resultado de alterações genéticas e epigenéticas nas células precursoras hematopoiéticas. É a forma mais frequente de leucemias agudas em adultos, sendo mais comum em homens e em idosos. Exposição a certos tipos de produtos químicos, como quimioterapias e radioterapias prévias, e diagnóstico anterior de doenças do sangue, como síndrome mielodisplásica, são fatores de risco. As principais manifestações clínicas são anemia, infecções e sangramentos (1). Se não tratada, pode levar rapidamente ao óbito, tendo sobrevida global estimada em seis meses quando refratária à quimioterapia em pacientes idosos (2,3).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda, do Ministério da Saúde, idosos que tenham ECOG igual ou superior a 2 e que apresentam comorbidades têm pior prognóstico; neste casos a taxa de remissão completa é de 30%. Recomenda-se que, nestes pacientes, as doses dos protocolos de quimioterapia sejam individualizadas (2).