

Nota Técnica 55156

Data de conclusão: 21/11/2021 23:43:35

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Camaquã/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 Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 55156

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. No primeiro ciclo tomar 100mg no D1, 200mg no D2, após, 400mg do D3 ao D28 1x ao dia. A partir do C2, tomar 400mg ao dia do D1 ao D28, 1x ao dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: 30.836,98

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](#)).

A combinação de azacitidina com venetoclax provou-se superior ao agente hipometilante em monoterapia em ensaio clínico randomizado de fase III conduzido por DiNardo e colaboradores ([9](#)) intitulado VIALE-A. Neste estudo, foram incluídos pacientes com idade acima de 75 anos ou com idade acima de 18 anos e comorbidades (insuficiência cardíaca congestiva, angina, capacidade de difusão de oxigênio menor do que 65% ou ECOG de 2 a 3). Após seguimento de 20,5 meses, a sobrevida mediana (desfecho primário do estudo) foi superior no grupo de terapia combinada 14,7 meses (IC 95% 11,9-18,7 meses) vs 9,6 meses (IC 95% 7,4-12,7 meses), além de apresentar altas taxas do desfecho de resposta combinado (resposta completa + resposta completa sem recuperação hematológica): 66,7% (IC95% 60 a 71,9%) vs 28,3% (IC95 21,1 a 36,3%).

De maneira muito semelhante, a combinação de venetoclax e Arabinosideo-C em baixas doses (LDAC) foi avaliada contra grupo controle de monoterapia com LDAC em ensaio clínico de fase III ([10](#)). Os critérios de inclusão foram muito semelhantes ao trial VIALE-A. A sobrevida mediana do grupo intervenção foi de 7,2 meses (IC 95% 5,6-10,1) vs 4,1 meses (IC 95% 3,1-8,8%), diferença considerada não estatisticamente significativa. As taxas de resposta completa combinada com resposta completa sem recuperação hematológica foram de 48% (IC 95% 39-5%) vs 13% (IC 95% 6-24%) com superioridade entre pacientes que receberam terapia combinada ([10](#)).

A evidência para corroborar seu uso do Venetoclax, no cenário de LMA recaída e refratária, é mais escassa. Bewersdorf e colaboradores ([11](#)) conduziram revisão sistemática em que se incluiu apenas estudos que avaliaram a eficácia do Venetoclax (em monoterapia ou de maneira combinada com terapias de baixa intensidade), em estudos observacionais ou de intervenção de fase II entre pacientes com LMA recaída ou refratária. Neste estudo foram analisados 7 manuscritos, totalizando 224 pacientes. As taxas ponderadas de desfecho clínico combinado (resposta completa + 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.

Em reporte de estudos de braço único combinados que avaliaram a combinação de venetoclax com poliquimioterapia intensiva (protocolo FLAG + Ven) observou-se, entre 39 pacientes com LMA recaída/refratária, sobrevida mediana de 13 meses (IC 95% 7,4 - não atingido) e uma taxa de resposta combinada (resposta completa + resposta completa sem recuperação hematológica) de 67% ([12](#)).

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 (7,13).

Frente ao exposto, podemos concluir que o venetoclax é terapia ativa no tratamento da LMA e apresenta acréscimo em eficácia com melhoria de desfechos importantes como resposta completa e sobrevida mediana em estudos com pacientes que não receberam terapêutica prévia e não candidatos a terapia intensiva. Entre pacientes com LMA recaída e refratária, não há evidência de qualidade que comprove que o acréscimo do venetoclax a um esquema terapêutico de alta ou baixa intensidade resulte em melhora de desfechos clínicos importantes quando comparado com as terapêuticas atualmente disponíveis.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Incerto

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

Conclusão

Tecnologia: VENETOCLAX

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O tratamento com venetoclax entre pacientes com Leucemia Mieloide Aguda Recaída ou Refratária não foi avaliado em estudo metodologicamente adequado para comprovar a sua superioridade sobre as terapêuticas disponíveis. Soma-se a isso o fato de ser intervenção dispendiosa para a realidade brasileira, e mesmo em análises de custo efetividade de dois países desenvolvidos, Estados Unidos e Canadá, o seu uso não foi considerado custo efetivo. A sua incorporação ao sistema de saúde canadense, que se assemelha ao Sistema Único de Saúde, foi vinculada à redução no preço da medicação. Parece-nos, portanto, razoável supor que esta intervenção também não seria custo-efetiva dentro da realidade nacional em um cenário clínico desfavorável. Seu alto impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, pode acarretar prejuízo à população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [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. 2010 Jan 21;115\(3\):453–74.](#)

[2. 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. 2017 Jan 26;129\(4\):424–47.](#)

[3. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015 Sep 17;373\(12\):1136–52.](#)

[4. Deeg HJ, Socie G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. Blood. 1998 Mar 15;91\(6\):1833–44.](#)

5. Majhail NS. Secondary cancers following allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults. *Br J Haematol*. 2011 Aug;154(3):301–10.
6. Oliai C, Schiller G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol*. 2020 Jan;188(1):116–28.
7. Venetoclax: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: 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
8. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018 Oct;93(10):1267–91.
9. 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*. 2020 Aug 13;383(7):617–29.
10. 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*. 2020 Jun 11;135(24):2137–45.
11. Bewersdorf JP, Shallis RM, Wang R, Huntington SF, Perreault S, Ma X, et al. Healthcare expenses for treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2019 Aug;12(8):641–50.
12. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Sep 1;39(25):2768–78.
13. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020 Jan 9;135(2):85–96.
14. 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*. 2021 Feb 23;5(4):994–1002.
15. Venetoclax | CADTH [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.cadth.ca/venetoclax>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente diagnosticado com Leucemia Mieloide Aguda (LMA), em um contexto pouco usual: seu seguimento pós transplante alogênico de medula óssea para tratamento de um Linfoma Folicular com transformação agressiva para Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B. Após ser submetido a tratamento com protocolo de quimioterapia usual (“3+7” - combinação de Antraciclina com Arabinosideo-C), o paciente apresentou quadro refratário da doença hematológica secundária mantendo persistência das células leucêmicas (“blastos”) em excesso (1,2) em agosto de 2021. Em Julho deste ano, foi solicitado para este mesmo paciente, o tratamento com o hipometilante Azacitidina em monoterapia para tratamento de Síndrome Mielodisplásica, para o qual emitimos parecer favorável (processo 5041186-71.2021.4.04.7100). Foi feita em seguida solicitação do medicamento Venetoclax, com objetivo de oferecer à parte autora a terapia combinada de Azacitidina e Venetoclax.

A 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) (3). As LMA que ocorrem após o transplante alogênico de medula óssea são originárias, em grande sua grande maioria das células tronco provenientes do paciente receptor do enxerto, e em um percentual muito baixo (<1%) dos casos do doador das células tronco (4,5). A idade mediana do diagnóstico das LMA é aproximadamente 67-68 anos, acomete homens e mulheres em taxa semelhante, e apresentam como fatores de risco doenças genéticas (exemplos: Síndrome de Down, Anemia de Fanconi, Disceartose Congênita, etc.), doenças hematológicas, mutações germinativas e exposições ao longo da vida, em particular, a radiação ionizante, aos benzenos e a agentes quimioterápicos como os utilizados para tratar os Linfomas Não Hodgkin (3). Quando a LMA ocorre após exposição a tratamentos antineoplásicos prévios ela é classificada, conforme a Organização Mundial da Saúde, como Leucemia Mieloide Aguda Relacionada à Terapêutica, e apresenta um prognóstico clínico desfavorável (3), uma vez que estes apresentam uma menor taxa de resposta às quimioterapias convencionais (aproximadamente 40-50%) e piores taxa de sobrevida geral à longo prazo (menor do que 30% em 5 anos) (6).

O tratamento desta enfermidade depende do risco de recaída da doença, estabelecido pelas suas características genéticas e histórico do paciente, e resposta à terapêutica inicial (1-3). Entre pacientes que apresentam alto risco de recidiva da doença, como o caso em tela, busca-se remissão da doença através da combinação de quimioterápicos, seguido da consolidação com transplante alogênico de medula óssea.