

# Nota Técnica 96756

Data de conclusão: 22/09/2022 17:16:35

## Paciente

---

**Idade:** 35 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Giruá/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 Santo ngelo

## Tecnologia 96756

---

**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:** AZACITIDINA

**Via de administração:** SC e VO

**Posologia:** Azacitidina 100mg aplicar 100mg via subcutânea 1x ao dia por 7 dias \*repetir o ciclo a cada 21 dias (no mínimo 6 ciclos).

Venetoclax 100mg tomar 04 (quatro) comprimidos 1x ao dia (contínuo) - tratamento para 6 meses.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**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:** AZACITIDINA

**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?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:** Vide a tabela CMED

## **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** AZACITIDINA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:** AZACITIDINA

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:** AZACITIDINA

**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 (6,7). A azacitidina é um análogo da pirimidina que inibe as DNA/RNA metiltransferases de maneira a alterar a expressão gênica das células (incluindo re-expressão de genes relacionados à diferenciação celular e supressores tumorais) (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.

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 (6,12). Entre os eventos adversos relacionados à azacitidina estão também a mielossupressão (que pode ser acompanhada de neutropenia e episódios infecciosos, além de anemia e plaquetopenia com necessidade de transfusões), hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e reações no sítio de infusão (8).

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.

O Venetoclax é produzido pelo laboratório Abbvie Farmacêutica LTDA, e sua dose usual de tratamento é de 400 mg ao dia, quando em associação com hipometilantes, após ramp-up gradual com intuito de prevenir a síndrome de lise tumoral (6,12). O tempo mediano para resposta terapêutica, entre pacientes virgens de tratamento, é de 1-2 meses e a duração desse tratamento é por tempo indeterminado, uma vez que é empregado até que o paciente apresente toxicidade inaceitável ou progressão da doença de base. Entre pacientes que responderam ao tratamento e que apresentam toxicidade hematológica, é previsto em bula redução dos dias de administração do venetoclax seguido de intervalos maiores entre os ciclos de quimioterapia, de maneira que é possível manutenção do tratamento com doses menores de venetoclax (12).

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 (13). 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 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 (13) no cenário americano, considerando o limiar previamente citado.

O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH, órgão governamental canadense que analisa a incorporação de tecnologias em saúde, recomendou a incorporação do venetoclax no tratamento da LMA em primeira linha apenas sob diversas condições, dentre as quais destacamos a redução do preço do medicamento (14). A análise de custo efetividade para a realidade canadense que fundamentou esta decisão demonstrou que a associação de venetoclax a esquemas de quimioterapia de baixa intensidade (i.e. hipometilantes e LDAC) apresentava um RCEI de CA\$ 125.580,00, e que a associação de Venetoclax a Azacitidina não atingia RCEI de menos de CA\$50.000 por QALY ganho mesmo com redução de 100% do preço do Venetoclax.

As modelagens econômicas apresentadas consideraram ensaios clínicos randomizados que incluíram apenas pacientes não candidatos a terapias intensivas e virgens de tratamento,

diferente do caso em tela. Não existem avaliações econômicas do presente cenário.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** incerto na situação atual da parte autora.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** AZACITIDINA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** O tratamento com venetoclax em combinação com Azacitidina entre pacientes com Leucemia Mieloide Aguda Recaída ou Refratária não foi avaliado em estudos metodologicamente adequados 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, como 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. É, portanto, razoável a assunção de que a intervenção não é custo-efetiva na realidade nacional no cenário clínico desfavorável estabelecido. 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:** 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. [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.](#)  
5. [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.](#)  
6. [Venetoclax: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 26 de setembro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/venetoclax-drug-information?search=venetoclax&source=panel\\\_search\\\_result&selectedTitle=1~48&usage\\\_type=panel&kp\\\_tab=drug\\\_general&display\\\_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/venetoclax-drug-information?search=venetoclax&source=panel\_search\_result&selectedTitle=1~48&usage\_type=panel&kp\_tab=drug\_general&display\_rank=1\)](#)  
7. [Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. outubro de 2018;93\(10\):1267–91.](#)

8. [Azacitidine: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 25 de outubro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel\\\_search\\\_result&selectedTitle=1~30&usage\\\_type=panel&kp\\\_tab=drug\\\_general&display\\\_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel\_search\_result&selectedTitle=1~30&usage\_type=panel&kp\_tab=drug\_general&display\_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
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.* 13 de agosto de 2020;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.* 11 de junho de 2020;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.* agosto de 2019;12(8):641–50.
12. 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.
13. 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.
14. [Venetoclax | CADTH \[Internet\]. \[citado 26 de setembro de 2021\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/venetoclax>](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 portador de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) diagnosticada em janeiro de 2022. Após receber terapia padrão com esquema de indução ‘3+7’ apresentou critérios para refratariedade, seguiu tratamento com esquema de resgate MEC (mitoxantrone, etoposídeo e citarabina) porém não apresentou resposta adequada. Tendo em vista inadequação para outros tratamentos por complicações infecciosas e não infecciosas, pleiteia o tratamento baseado na combinação 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) (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 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). 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. 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) [\(4,5\)](#). Infelizmente, neste cenário a sobrevida geral estimada é extremamente baixa, em torno de 20% a longo prazo (3 a 5 anos).