

NOTA TÉCNICA Nº 0529/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº: 5000589-09.2024.4.03.6122
1.3. Data da Solicitação: 04/02/2025
1.4. Data da Resposta: 18/02/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 13/03/1963 - 61 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: Tupã/SP
2.4. Histórico da doença: Leucemia Mieloide Aguda - CID C92.0
Paciente apresentou mutação FLT3, utilizou, em associação, medicação midostaurina, mas não obteve sucesso com a associação de midostaurina à quimioterapia convencional, motivo pelo qual torna-se imperativa a introdução de terapia de segunda linha, em caráter de urgência, incluindo as medicações 5-zacitidina e venetoclax.
Tratamentos já realizados: associação de midostaurina à quimioterapia convencional, sem Sucesso.

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Para manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;

Não

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

O paciente ainda não esgotou as opções disponíveis no SUS e na saúde suplementar.

(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

Não, evidências científicas ainda são frágeis.

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

A definição de imprescindibilidade é subjetiva. É possível dizer que tratamento solicitado é uma opção baixo sustento na literatura médica.

Há pedido de incorporação pela CONITEC? Se afirmativo, há quanto tempo aguarda decisão.

VENETOCLAX: Não há pedido.

AZACITIDINA: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do azacitidina para o tratamento de pacientes com **síndrome mielodisplásica de alto risco no SUS**. Para essa deliberação, os membros do Comitê levaram em consideração as atualizações das análises econômicas, em virtude dos ajustes sugeridos pelos pareceristas durante a apreciação inicial do tema. Entretanto, a tecnologia apresentou uma razão de custo-efetividade incremental acima do limiar e um impacto orçamentário que ainda permanece com incertezas. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 913/2024.

Não há pedido para avaliação de incorporação para Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

- **VENETOCLAX 100MG:** tomar 04 comprimidos VO ao dia, continuamente enquanto apresentar resposta e controle da doença.
- **AZACITIDINA 100MG:** aplicar 158mg, diluído em SF 0,9%, por 07 dias em intervalos de 28 dias, continuamente enquanto apresentar resposta e controle da doença.

4.2. Princípio ativo: **VENETOCLAX**

4.3. Registro na ANVISA: **1986000140023**

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não está disponível no SUS, está disponível na Saúde suplementar.

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

SUS: Protocolo MEC (mitoxantrone, etoposídeo e AraC em altas doses), protocolo Ida FLAG (idarrubicina + fludarabina, AraC e filgrastim)

Saúde suplementar: Venetoclax + azacitidina em pacientes não candidatos a quimioterapia intensiva.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: **NÃO**

4.7. Custo da tecnologia:

4.8.1. Denominação genérica: **VENETOCLAX**

4.8.2. Laboratório: **ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.**

4.8.3. Marca comercial: **VENCLEXTA**

4.8.4. Apresentação: **100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120**

4.8.5. Preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 30.324,85**

4.8.7. Dose diária recomendada: tomar 04 comprimidos VO ao dia, continuamente enquanto apresentar resposta e controle da doença.

4.9. Custo parcial do tratamento: **R\$ 363.898,20**

4.10. Princípio ativo: **AZACITIDINA**

4.11. Registro na ANVISA: **1163701980011**

4.12. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não está disponível no SUS, está disponível na Saúde suplementar.

4.13. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

SUS: Protocolo MEC (mitoxantrone, etoposídeo e AraC em altas doses), protocolo Ida FLAG (idarrubicina + fludarabina, AraC e filgrastim)

Saúde suplementar: Venetoclax + azacitidina em pacientes não candidatos a quimioterapia intensiva.

4.14. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: **SIM**

4.15. Custo da tecnologia:

4.15.1. Denominação genérica: **AZACITIDINA**

4.15.2. Laboratório: **BLAU FARMACEUTICA S.A.**

4.15.3. Marca comercial: **AZACITIDINA (GENÉRICO)**

4.15.4. Apresentação: **100 MG PO LIOF SUS INJ SC CT FA VD TRANS**

4.15.5. Preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 1.021,45**

4.15.7. Dose diária recomendada: aplicar 158mg, diluído em SF 0,9%, por 07 dias em intervalos de 28 dias, continuamente enquanto apresentar resposta e controle da doença.

4.16. Custo parcial do tratamento: **R\$ 157.303,30**

4.16.1. Custo anual - preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 521.201,50**

4.17. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços da ANVISA/CMED. Referência mês fevereiro/2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

4.18. Recomendações da CONITEC:

VENETOCLAX: Não avaliado.

AZACITIDINA: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco no SUS. Para essa deliberação, os membros do Comitê levaram em consideração as atualizações das análises econômicas, em virtude dos ajustes sugeridos pelos pareceristas durante a apreciação inicial do tema. Entretanto, a tecnologia apresentou uma razão de custo-efetividade incremental acima do limiar e um impacto orçamentário que ainda permanece com incertezas. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 913/2024.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Na leucemia mieloide aguda (LMA), a transformação maligna e a proliferação não controlada de uma célula progenitora mieloide de longa vida anormalmente diferenciada resultam em números circulantes altos das células sanguíneas imaturas e substituição da medula óssea por células malignas. Os sintomas incluem fadiga, palidez, hematomas fáceis

e sangramento, febre e infecção; os sintomas de infiltração leucêmica extramedular estão presentes em apenas 5% dos pacientes (frequentemente com manifestações cutâneas). O diagnóstico é obtido por exame do esfregaço do sangue periférico e da medula óssea. O tratamento é feito com quimioterapia de indução para obter remissão e quimioterapia pós-remissão (com ou sem transplante de células-tronco) para evitar recidiva.

Tratamento

O venetoclax é uma molécula que inibe a sinalização do BCL-2, via antiapoptótica importante para a proliferação das células neoplásicas na leucemia mielóide aguda. Já 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.

A segurança e a eficácia preliminar da combinação de venetoclax com agente hipometilante (azacitidina ou decitabina) foram avaliadas em um ensaio clínico de fase 1b, não-randomizado, sem cegamento e sem grupo comparador. O desfecho primário foi segurança e farmacocinética e aspectos de eficácia foram desfechos secundários. Ao todo, nas duas fases do estudo, foram incluídos 145 pacientes com leucemia mielóide aguda com mais de 65 anos, sem tratamento prévio e não elegíveis para quimioterapia convencional devido à performance clínica. A mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 15,1 meses (entre 9,8 a 31,7 meses). O esquema terapêutico foi bem tolerado na amostra. Na análise por intenção de tratar, 37% apresentaram resposta completa e 30% resposta com recuperação incompleta; 45% dos respondedores mantiveram a resposta em 12 meses, com mediana de manutenção dessa resposta de 11,3 meses (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 8,9-não alcançado). A mediana de sobrevida global foi de 17,5 meses (12,3 - não alcançado IC95%), com sobrevida em dois anos de 46%.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Existe evidência sustentada pela literatura médica do benefício da Azacitidina mas venetoclax em LMA, no entanto cabe ressaltar que a paciente não esgotou as opções disponíveis no SUS e na saúde suplementar com por exemplo (protocolo MEC e IDA-FAG).

Além disso no relatório médico não menciona que o paciente não é candidato a quimioterapia intensiva.

A “Leucemia mielóide aguda - LMA: possui cobertura obrigatória no rol da ANS do medicamento antineoplásico oral Venetoclax, em combinação com um agente hipometilante ou em combinação com citarabina em baixa dose, para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva.”

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

(x) SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Kolitz JE. Overview of acute myeloid leukemia in adults. In: UpToDate. 2020.
2. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto Ministério da Saúde; 2014. <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/LeucemiaMieloideAguda-Adulto.pdf>
3. Larson RA. Acute myeloid leukemia: Treatment and outcomes in older adults. In: UpToDate. 2020.
4. DGITS/SCTIE/MS. USO DE VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INELEGÍVEIS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA [Internet]. Ministério da Saúde; 2020. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Dossie/2020/Relatorio_Venetoclax_Azacitidina_LeucemiaMieloide_CP_17_2020.pdf
5. Venetoclax: Drug information. In: UpToDate. 2020.
6. Azacitidine: Drug information. In: UpToDate. 2020.
7. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216–28.
8. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):7–17.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como

medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a

medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP