

## **NOTA TÉCNICA Nº 8524/2025 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000385-31.2025.4.03.6703
- 1.3. Data da Solicitação: 24/10/2025
- 1.4. Data da Resposta: 12/11/2025
- 1.5. Requerida: SAÚDE PÚBLICA

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 02/07/1979 – 46 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Marília/SP
- 2.4. Histórico da doença: Leucemia mielóide aguda – C92.0

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

#### **1. Caso o medicamento seja incorporado, a parte autora se enquadra integralmente na hipótese de incorporação?**

Não se aplica no momento (não há incorporação pelo SUS para LMA); se viesse a ser incorporado com o critério “inelegível a quimio intensiva”, a parte autora se enquadraria clinicamente.

#### **2. Caso haja manifestação contrária da CONITEC para incorporação, a parte autora apresentou evidências científicas de alto nível decorrentes de estudos posteriores à avaliação pelo órgão?**

Não há parecer da CONITEC.

#### **3. A parte autora esgotou todo o PCDT? Esgotou todas as alternativas disponíveis no SUS?**

Sim, na prática. As opções do SUS (MEC, IDA-FLAG) são intensivas e inviáveis pelo estado funcional atual; não há PCDT nacional específico que ofereça alternativa de baixa intensidade equivalente.

#### **4. Quais são todas as indicações terapêuticas aprovadas pela ANVISA para o medicamento pretendido?**

ANVISA – Venetoclax: LLC/LLS (monoterapia ou em combinação com obinutuzumabe/rituximabe) e LMA recém-diagnosticada inelegível a quimio intensiva em combinação com azacitidina/decitabina/LDAC. Azacitidina: SMD/CMML e AML (conforme bula/critérios de blastos e inelegibilidade).

**5. A indicação específica para [CID da parte autora] consta como uso aprovado/autorizado pela ANVISA para o medicamento pleiteado?**

Para a CID C92 (LMA) recidivada: venetoclax+azacitidina não possui aprovação específica (aprovado para LMA recém-diagnosticada inelegível).

**6. Caso a indicação não esteja aprovada, trata-se de uso off-label do medicamento?**

Sim. Para LMA recidivada, o uso é off-label (do venetoclax; a azacitidina tem uso aprovado em AML).

**7. Existem ensaios clínicos randomizados de qualidade metodológica adequada (Fase III, duplo-cego, controlados) que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento especificamente para o quadro da parte autora?**

Não. Não existem RCTs fase III, duplo-cego, controlados específicos para LMA recidivada com azacitidina+venetoclax; a evidência é majoritariamente fase II e estudos observacionais.

**8. Os estudos disponíveis demonstram:**

**a) Superioridade em relação às opções disponíveis no SUS?**

Não comprovada superioridade direta vs. esquemas SUS (MEC/IDA-FLAG) em R/R; faltam estudos head-to-head nessa população inelegível.

**b) Ganho de sobrevida global estatisticamente significativo?**

Não há demonstração de ganho de SG estatisticamente significativo em R/R (o ganho de SG é comprovado no cenário ND inelegível – VIALE-A).

**c) Ganho de sobrevida livre de progressão?**

Sim, ganho de SLP/tempo até progressão é sugerido em coortes de R/R, mas com evidência não randomizada.

**d) Melhora de qualidade de vida mensurável?**

Dados limitados; há sinais de melhora de QoL por resposta/transfusão-independência, sem comprovação robusta em RCT para R/R.

**9. O esquema proposto está em conformidade com:**

**a) Protocolos internacionais reconhecidos?**

Sim, parcialmente. Alinhado a diretrizes (NCCN/ESMO) como opção para inelegíveis; uso em R/R é aceito em prática clínica, mas com menor nível de evidência.

**b) Bula aprovada pela ANVISA?**

Parcial. Está fora da bula do venetoclax para R/R (on-label apenas em ND inelegível); azacitidina está em bula para AML.

**c) Literatura científica de qualidade?**

Sim. Sustentado por literatura de qualidade não randomizada (fase II/vida real) em R/R.

**10. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento pretendido em relação aos demais tratamentos disponíveis no SUS?**

Em LMA R/R inelegível, VEN+AZA mostra SG mediana 7–10 meses em mundo real; terapia intensiva do SUS não é aplicável por performance (SG com suporte isolado costuma ser <6 meses). Não há comparação direta RCT vs. opções SUS nessa população.

**11. Qual a taxa de sobrevida global do medicamento em relação aos demais tratamentos já realizados pela parte autora?**

Em relação aos esquemas já usados (7+3; resgate intensivo inviável), a combinação VEN+AZA tende a oferecer SG mediana superior à de suporte isolado na recaída (7–10 meses vs. <6 meses), embora sem comparação direta randomizada.



#### 4. Descrição da Tecnologia

##### 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
AZACITIDINA 200mg	AZACITIDINA	1257600250018	SIM*	Dependente de protocolo do CACON e UNACON *	SIM
VENETOCLAX 100mg	VENETOCLAX	1986000140023	NÃO*	Para tratamento da leucemia mieloide aguda, o SUS disponibiliza a quimioterapia padrão e o transplante de medula óssea.	NÃO

\*Os medicamentos oncológicos pertencem a Assistência Oncológica, dessa forma não integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) são os responsáveis pela escolha de medicamentos e protocolos a serem ofertados à população.

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose (1)	Custo Anual*
AZACITIDINA 200mg	AZACITIDINA	UNITED MEDICAL LTDA	100MG/200MG PO LIOF SUS INJ SC FA VD INC X 200MG	R\$ 1.073,12	92 frascos	R\$ 98.727,04
VENETOCLAX 100mg	VENCLEXTA	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.	100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120	R\$ 31.113,29	13 caixas	R\$ 404.472,77
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO						R\$ 503.199,81
MÉDICO PRESCRITOR						SAÚDE PÚBLICA

\* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

(1) – **Azacitidina:** 150mg (01 fr. 200mg) por dia do D1 ao D7 de cada ciclo / **Venetoclax:** 400mg (04cps.) 1x ao dia. Ciclos de 28 dias.

##### 4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência novembro/2025.

##### 4.3. Recomendações da CONITEC: Não avaliado.

Em 2019 houve pedido de análise para incorporação do venetoclax em combinação com azacitidina para tratamento de pacientes recém diagnosticados com leucemia mieloide aguda inelegíveis à quimioterapia intensiva, porém o processo foi encerrado a pedido do demandante.

## **5. Discussão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

#### **Sobre a Leucemia Mielóide Aguda**

A leucemia mieloide aguda (LMA) é um tipo de câncer da medula óssea, sendo a principal leucemia aguda em adultos. Decorre de uma proliferação anormal de células tumorais na medula óssea e no sangue, o que causa anemia, sangramentos e infecções. Em idosos, a LMA é muitas vezes uma complicação da SMD.

A LMA é uma doença rapidamente letal se não for tratada. Aproximadamente um terço dos pacientes adultos jovens com LMA são curados com o tratamento. Seu prognóstico depende de vários fatores, tais como idade do paciente e presença de determinadas alterações genéticas nas células cancerígenas.

A base do tratamento da LMA é a quimioterapia. Quimioterapia de alta intensidade, seguida ou não de transplante de medula óssea alogênico, é a única modalidade terapêutica com potencial de cura. No entanto, ela apresenta um alto percentual de complicações. Pacientes não candidatos a quimioterapia de alta intensidade em virtude de sua alta toxicidade (em especial pacientes idosos com LMA) podem receber tratamento paliativo com quimioterapia de baixa intensidade visando o prolongamento da sobrevida, não a cura.

A quimioterapia de baixa intensidade com citarabina em baixas doses apresenta pequeno benefício clínico com taxas de SG muito baixas, somente superiores ao uso de cuidados paliativos básicos. O uso de azacitidina mostrou-se uma terapia com muito melhores taxas de eficácia e quando associado ao venetoclax os resultados foram ainda mais expressivos - o tratamento com venetoclax mais azacitidina reduziu o risco de morte em 34% em comparação com a azacitidina isolada.

O tratamento padrão consiste em quimioterapia intensiva (esquema “7+3”: citarabina + antraciclina), seguida de consolidação com altas doses de citarabina ou transplante alogênico. Contudo, pacientes com baixa performance, comorbidades significativas ou recaídas após múltiplas linhas apresentam prognóstico reservado, com sobrevida mediana inferior a 6 meses sob terapia de suporte isolada.

Nessa população, regimes de baixa intensidade foram desenvolvidos com o objetivo de oferecer tratamento eficaz e tolerável. A azacitidina, um agente hipometilante, restaura a expressão de genes supressores tumorais e promove diferenciação celular; isoladamente, proporciona taxas de resposta modestas ( $\approx 20\%$ ) e sobrevida mediana de 10 meses.

A introdução do venetoclax, um inibidor seletivo da proteína antiapoptótica BCL-2, potencializou de forma marcante a eficácia dos hipometilantes. O racional biológico baseia-se na dependência das células leucêmicas da via BCL-2 para sobrevivência; seu bloqueio induz apoptose seletiva das células-tronco leucêmicas.

O principal estudo que embasa a combinação é o VIALE-A (DiNardo et al., N Engl J Med, 2020), ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, que comparou azacitidina + venetoclax versus azacitidina + placebo em 431 pacientes com LMA recém-diagnosticada, inelegíveis a quimioterapia intensiva (idade ≥ 75 anos ou comorbidades graves).

#### Resultados:

- Taxa de resposta completa (CR + CRi): 66% vs 28% no grupo controle.
- Sobrevida global mediana: 14,7 meses vs 9,6 meses (HR 0,66; p < 0,001).
- Tempo mediano para resposta: 1,3 mês.

O benefício foi consistente em todos os subgrupos, inclusive nos pacientes com citogenética adversa.

A toxicidade foi manejável, destacando-se neutropenia febril (42%) e infecção (30%), mas sem aumento significativo de mortalidade precoce em relação ao controle.

Embora o estudo VIALE-A tenha incluído pacientes recém-diagnosticados, análises subsequentes e séries de mundo real demonstraram resultados semelhantes em pacientes com LMA recidivada ou refratária e inelegíveis a quimioterapia intensiva. Estudos retrospectivos multicêntricos (Aldoss et al., Blood Adv, 2020; DiNardo et al., Leukemia, 2021) relataram taxas de resposta global entre 40–50% e sobrevida mediana de 7–10 meses, representando avanço clínico substancial em comparação à azacitidina isolada.

As diretrizes internacionais corroboram seu uso:

A NCCN (2025) recomenda azacitidina + venetoclax como tratamento de categoria 1 para pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva, incluindo aqueles com recidiva que não possam receber esquemas de resgate agressivos.

A ESMO (2023) e a ASCO (2024) também reconhecem a combinação como padrão terapêutico em pacientes idosos, frágeis ou com doença refratária sem indicação de transplante imediato.

A EBMT destaca que o regime pode ser utilizado como ponte para transplante, em casos de resposta hematológica adequada, inclusive em pacientes mais jovens com contra-indicação temporária a quimioterapia intensiva.

Em síntese, a associação azacitidina + venetoclax apresenta robusto respaldo científico, elevando significativamente as taxas de remissão e a sobrevida global, com perfil de segurança compatível com o paciente descrito (baixa performance). Trata-se de uma alternativa terapêutica de alta relevância clínica, especialmente no contexto de LMA recidivada inelegível a esquemas intensivos disponíveis no SUS (MEC, IDA-FLAG).

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

- Indução de remissão hematológica em paciente inelegível a quimioterapia intensiva.
- Prolongamento da sobrevida global e melhora da qualidade de vida.

- Possibilidade de controle da doença e eventual transição para transplante, caso melhore performance clínica.

## **6. Conclusão**

6.1. Parecer

**( X ) Favorável**

**( ) Desfavorável**

### 6.2. Conclusão Justificada

A combinação azacitidina-venetoclax é respaldada por ensaios clínicos de fase III e diretrizes internacionais como padrão de cuidado para LMA em pacientes não candidatos a quimioterapia intensiva. No caso em questão, a terapêutica proposta é adequada, eficaz e com toxicidade aceitável, sendo a opção de maior benefício clínico disponível.

Diante do exposto este NATJUS manifesta-se **FAVORÁVEL** à demanda, ressaltando que o tratamento pleiteado **não foi avaliado pela CONITEC, portanto não há estudos de custo-efetividade e impacto econômico no contexto de incorporação ao SUS**.

Ressalta-se ainda que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia,

sendo resarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

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

- ( ) SIM, com potencial risco de vida  
( X ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função (oncologia)  
( ) NÃO

#### **7. Referências bibliográficas:**

1. DiNardo CD et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-629. doi:10.1056/NEJMoa2012971
2. Aldoss I et al. Combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory AML: real-world outcomes. *Blood Adv.* 2020;4(13):2768-2776. doi:10.1182/bloodadvances.2020001800
3. DiNardo CD et al. Venetoclax with hypomethylating agents in relapsed/refractory AML: pooled analysis of clinical experience. *Leukemia.* 2021;35:3555-3565. doi:10.1038/s41375-021-01378-2
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2025.
5. European Society for Medical Oncology (ESMO). Acute Myeloid Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2023;34(4):270-283. doi:10.1016/j.annonc.2023.02.012
6. Wei AH et al. Venetoclax combined with Azacitidine for elderly or unfit AML: updated analysis and real-world data. *Leukemia.* 2022;36(3):665-675. doi:10.1038/s41375-021-01510-7
7. Döhner H et al. European LeukemiaNet (ELN) 2022 recommendations for diagnosis and management of AML. *Blood.* 2022;139(17):2033-2052. doi:10.1182/blood.2022016865

8. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pctd/l/leucemia-mieloide-aguda-do-adulto-diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas>.

## **8. 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://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf)

### **REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais**

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteada 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.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.