



NOTA TÉCNICA NÚMERO 464

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Dra Nadia Maria Frota Pereira Juíza da 15^a

Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza

Número do processo: 0248490-29.2020.8.06.0001

Data: 12/09/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2
3. Eficácia do medicamento-----	3
4. Evidências científicas-----	3
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	7
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	7
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	7
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	7
10. Custo da medicação-----	8
11. Sobre as perguntas do Magistrado -----	9
12. Conclusões-----	12
13. Referências-----	13

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA 464

1) Tema

Trata-se de paciente idosa com **Leucemia Mielóide Aguda (CID -10 C92.0)**, em internamento hospitalar no Hospital Universitário Walter Cantídio, refratária à quimioterapia de indução, portanto de prognóstico desfavorável, cujo médico - hematologista solicita a dispensação de **Venetoclax 100 mg, sendo necessário utilizar 400 mg/dia** por ciclo de 28 dias, associado à **Azacitidina 100 mg, sendo necessário utilizar 120 mg/dia** subcutâneo por 07 dias a cada ciclo de 28 dias. Há planejamento inicial para a paciente fazer uso de 16 ciclos de 28 dias, variando de acordo com a resposta ao tratamento.

2) Considerações teóricas

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é um tipo de câncer grave da medula óssea, órgão onde acontece a produção das células sanguíneas. As células, logo no começo da produção, param o processo de desenvolvimento normal (maturação). Com isso, acumulam-se as células imaturas e fica comprometido o papel de proteção do organismo contra bactérias e vírus, podendo levar à morte. Os principais sintomas e sinais são: sangramentos persistentes, febre, cansaço, dificuldade em respirar, manchas roxas no corpo, infecções e dores nos ossos. Está presente em sua maioria em adultos, frequentemente em idosos. O diagnóstico é feito através de exames clínicos e laboratoriais, e também são levados em consideração fatores relacionados à vida do paciente, quando diagnosticado, o tratamento necessita ser imediato.

Os pacientes são tratados de acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da Leucemia Mielóide Aguda, publicada em setembro de 2014. O

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



tratamento começa com quimioterapia inicial e quimioterapia de consolidação, com o objetivo de restauração das células sanguíneas normais. Também pode ser feito o transplante de células-tronco (alo-TCTH), com base na observação dos critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Pacientes com 19 ou mais anos devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

Em março de 2020, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHHT) solicitou à Conitec a avaliação de incorporação de **venetoclax em combinação com azacitidina** para pacientes recém-diagnosticados com LMA ineligíveis à quimioterapia intensiva. O medicamento venetoclax funciona por meio do bloqueio de uma proteína (BCL-2) no corpo que ajuda as células cancerosas a sobreviverem, diminuindo o número de células cancerosas e retardando o agravamento da doença. O medicamento azacitidina é um antineoplásico que pode restaurar a função normal dos genes das células anormais (agente hipometilante) na medula óssea, causando a morte das células que se desenvolvem rapidamente.

3) Eficácia do medicamento

A associação de venetoclax e azacitidina tem se mostrado eficaz e segura para a demanda requerida pela parte autora.

4) Evidências científicas

Segundo consta em relatório elaborado pela Conitec em março de 2020, intitulado: "USO DE **VENETOCLAX** EM COMBINAÇÃO COM **AZACITIDINA** PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INELIGÍVEIS



A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA”, para busca e seleção das evidências de eficácia e segurança, o demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa com estruturação correspondente do acrônimo **PICO**:

Pergunta: “O uso de venetoclax em combinação com azacitidina é seguro e eficaz no tratamento de pacientes de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) recém-diagnosticados e que são ineligíveis para quimioterapia intensiva?”

Population – Pacientes adultos (≥ 18 anos), recém-diagnosticados com LMA e que são ineligíveis a quimioterapia intensiva.

Intervention – Venetoclax em combinação com azacitidina.

Comparison – Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca.

Outcomes – Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.

Source – Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos (EC) e avaliações econômicas.

Com base na pergunta PICO estruturada, o demandante conduziu uma busca em agosto de 2019 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Não foram inseridos comparadores.

Com relação à evidência clínica, foram incluídas no relatório duas publicações com resultados de apenas um ensaio clínico não randomizado de fase 1b, aberto, cujo objetivo foi avaliar, como desfecho primário, segurança, farmacocinética e a dose recomendada do venetoclax em associação a hipometilantes (azacitina ou decitabina) e, como desfecho secundário, eficácia. O estudo encontrado avaliou venetoclax em associação aos hipometilantes na ausência de um grupo comparador sem o uso de



venetoclax, o que seria ideal para demonstrar a superioridade da associação. Além disso, não foram incluídos dados de comparação com a citarabina, tratamento atualmente disponível no SUS. Sendo assim, considera-se que a evidência clínica sobre o tema ainda é incipiente. Nesse contexto, ensaios clínicos randomizados de fase 3, com grupo placebo do venetoclax e com a dose recomendada a partir do estudo fase 1b, estão sendo conduzidos para avaliar eficácia e segurança da associação de venetoclax tanto a hipometilante quanto à citarabina em uma amostra maior. Esses resultados poderão contribuir com dados mais robustos e sob uma perspectiva mais ampla quanto às opções terapêuticas para orientar a tomada de decisão no SUS.

Recentemente, em agosto de 2020, a AbbVie, reponsável pela comercialização de venetoclax no Brasil, anunciou a publicação dos resultados do estudo clínico de Fase 3 VIALE-A em pacientes com LMA no New England Journal of Medicine (NEJM), - revista médica das mais respeitadas de todo o mundo). O estudo, que avaliou pacientes recém-diagnosticados com LMA que ainda não haviam sido tratados e intolerantes à quimioterapia intensiva tradicional, indicou que venetoclax em combinação com a azacitidina estendeu a sobrevida global (SG) em comparação com a azacitidina mais placebo. O artigo, intitulado "Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia," foi publicado na edição de 13 de Agosto de 2020 do NEJM.

O estudo de Fase 3 VIALE-A (randomizado, duplo-cego e placebo controlado) avaliou eficácia e segurança de venetoclax em combinação com azacitina em pacientes com LMA não elegíveis para a terapia de indução padrão. O estudo alcançou todos os desfechos primários de melhora dos índices de sobrevida global (SG) e remissão completa composta (RC + RCi), com significância estatística. O tratamento com venetoclax mais azacitidina reduziu o risco de morte em 34% em comparação com a



azacitidina em combinação com placebo (Hazard Ratio [HR] = 0,66 [IC 95%: 0,52-0,85], $p < 0,001$).

Os pacientes no braço do estudo que receberam a combinação de venetoclax apresentaram uma SG média de 14,7 meses (IC 95%: 11,9-18,7) versus 9,6 meses para os pacientes no braço que receberam a combinação de azacitidina com placebo (IC 95%: 7,4-12,7). Além disso, 66,4% (IC 95%: 60,6-71,9) dos pacientes tratados com venetoclax mais azacitidina alcançaram RC + RCi versus 28,3% (IC 95%: 21,1-36,3) dos pacientes tratados com azacitidina mais placebo ($p < 0,001$). Outros desfechos secundários que foram mencionados no artigo do NEJM incluem RC e RCi com recuperação hematológica parcial (RC + RPh). O perfil de segurança observado é consistente com os perfis de segurança conhecidos de venetoclax combinados com azacitidina e com os perfis de segurança conhecidos dos dois medicamentos isoladamente. Os eventos adversos mais comuns (ocorrendo em $> 10\%$ dos pacientes) grau 3/4 nos pacientes que receberam venetoclax mais azacitidina foram trombocitopenia (45%), neutropenia (42%), neutropenia febril (42%), anemia (26%), leucopenia (21%), pneumonia (20%) e hipocalcemia (11%).

Os resultados de VIALE-A foram apresentados durante o **25th European Hematology Association (EHA) Annual Congress**, que este ano aconteceu virtualmente, em Junho de 2020 (**abstract #LB2601**).

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Atualmente, para o tratamento de pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva, a alternativa no SUS é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada a hidroxiureia oral.



6) Sobre a liberação pela ANVISA

Venetoclax possui registro na ANVISA sob número 198600014, desde 09/07/2018 e permanece ativo com uso em bula aprovado para a solicitação da requerente.

Azacitidina possui registro na ANVISA sob número 125760025, desde 2016 e permanece ativo com uso em bula aprovado para a solicitação da requerente.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Segundo consta em relatório elaborado pela Conitec em março de 2020, intitulado: “USO DE **VENETOCLAX** EM COMBINAÇÃO COM **AZACITIDINA** PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INELEGÍVEIS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA”, as evidências apresentadas pela demandante foram consideradas incipientes e, ainda não havia sido publicado os dados de estudo de Fase 3 VIALE-A, portanto, após liberação para a consulta pública em abril de 2020, naquele momento foi o CONITEC contra a incorporação ao SUS, deixando claro que o surgimento de novas evidências poderia fazer com que houvesse mudança neste entendimento.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Venetoclax e Azacitidina não são fornecidos pelo SUS.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público



Os pacientes portadores de LMA são tratados de acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da Leucemia Mieloide Aguda, publicada em setembro de 2014.

10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço CMED em 12/09/2010)				
	PF ICMS 18%	PMC ICMS 18%	PMG ICMS 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal (400 mg/dia por 28 dias = 112 comprimidos).	Custo global médio estimado do tratamento (112 comprimidos/ciclo para total de 16 ciclos = 1792 comprimidos ou 15 caixas).
Venetoclax 100mg – 120 comprimidos	R\$ 35.950,39	R\$ 47.897,00	R\$ 28.727,96	R\$ 26.812,7	R\$ 430.919,4
	PF: Preço de fábrica ICMS 18% PMC: preço máximo ao consumidor ICMS 18% PMG: preço máximo ao governo				


TJCE

 Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará

NAT-JUS

 Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

Tabela de preços da medicação (preço CMED em 12/09/2010)					
	PF ICMS 18%	PMC ICMS 18%	PMG ICMS 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal (1,5 frasco/dia por 07 dias = 11 frascos a cada 28 dias)	Custo global médio estimado do tratamento (16 ciclos utilizando 11 frascos de 100 mg)
Medicamento Azacidina 100 mg Genérico para uso subcutâneo.	R\$ 1210,93	Não consta	R\$ 967,65	R\$ 6.773,55	R\$ 108.376,8
PF: Preço de fábrica ICMS 18% PMC: preço máximo ao consumidor ICMS 18% PMG: preço máximo ao governo					

11) Sobre as perguntas do Magistrado

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se a título de **OFF- Label**? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



contra-indicação para algum tipo de paciente? Há contra-indicação para a parte autora?

Sim, há evidências, conforme exposto no item 04, o mesmo foi aprovado para a moléstia requerida, mas o mesmo não se propõe à cura e sim a prolongar a sobrevivência da paciente e não há contra-indicações para a requerente.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Não há esta informação nos relatos médicos.

c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

O SUS fornece para a situação específica da requerente a citarabina em baixas doses, que segundo consta foi utilizada sem sucesso. Não há possíveis substitutos.

d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida da mesma? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Segundo evidências recentes conforme exposto anteriormente, o estudo de Fase 3 VIALE-A, demonstrou eficácia em prolongamento de sobrevivência e melhora de qualidade de vida. O laboratório Abbvie que comercializa o Venetoclax tem proposto ao governo uma abordagem de compartilhamento de risco, para que o preço de aquisição do mesmo esteja condicionada às respostas terapêuticas favoráveis por parte do paciente, podendo ocorrer descontos de até 100% nos custos em caso de ausência de resposta clínica após três meses de uso da terapia. Sendo assim, dada esta proposta, por conta do custo elevado da abordagem requerida, pode-se solicitar ao médico-assistente relatórios médicos de respostas terapêuticas e condições clínicas da



paciente a cada 03 ciclos (03 meses) de liberação de compra autorizada, permitindo melhor análise da necessidade de manutenção ou não dos medicamentos solicitados.

e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS? Haja vista que a rede credenciada recebe valores e benefícios do Estado para que realize os tratamentos oncológicos em UNACON ou CACON, a rede credenciada fornece o medicamento pedido pela parte autora? Se sim, onde ocorre a aplicação e/ou entrega do medicamento?

Há registro na ANVISA, mas o mesmo não foi incorporado ao SUS, por isso, a rede credenciada não fornece o referido tratamento.

f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?

Não.

g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Não. Não.

h) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Não se aplica.

i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pela paciente (observada quantidade/ periodicidade recomendada pelo médico-assistente)?

Conforme se depreende dos custos expostos no item 10, o custo anual de Venetoclax seria R\$ 321.752,4 (Obs: vale destacar o exposto na pergunta "d" acima, pois este pode ser reduzido) e o custo anual de Azacitidina seria de R\$ 81.282,6, deste modo teremos um custo TOTAL ANUAL estimado em R\$ 403.035.



j) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde?

Sim, pois estamos diante de câncer hematológico que sem tratamento, cuja situação clínica atual da paciente possa suportar, evolui inexoravelmente ao óbito.

12) Conclusões

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é um câncer hematológico bastante grave e de rápida evolução ao óbito caso não seja realizado nenhum tratamento, este quadro é ainda mais delicado quando envolve um paciente idoso, pois o médico assistente deve ponderar a condição clínica da paciente e a capacidade da mesma suportar os efeitos adversos das opções terapêuticas disponíveis. Nos últimos anos, drogas como a Venetoclax e Azacitidina vem sendo usados em associação justamente para o tratamento de idosos incapazes de suportar uma quimioterapia intensiva, demonstrando resultados positivos, confirmados inclusive em estudo recente publicado na revista NEJM em agosto deste ano.

Atualmente, no SUS é possível utilização de citarabina em baixa dose, entretanto, este medicamento já foi prescrito para a requerente sem sucesso terapêutico. O laboratório Abbvie que comercializa o Venetoclax tem proposto ao governo uma abordagem de compartilhamento de risco, para que o preço de aquisição do mesmo esteja condicionada a respostas terapêuticas favoráveis por parte do paciente. Sendo assim, é válido que o setor adquirente procure se utilizar deste compromisso proposto pelo próprio laboratório ao Governo, com intuito de minorar o impacto econômico da introdução deste medicamento ao SUS.



13) Referências

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/ReSoc205_venetoclax_LMA.pdf, acesso em 12/09/2020.

http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0705_12_08_2014.html

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia [Internet]. Brasília, DF; 2014. Available from:

<http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Dossie/2020/Relatorio_Venetoclax_Azacitidina_LeucemiaMieloide_CP_17_2020.pdf

DiNardo CD, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-629.

DiNardo CD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venetoclax with azacitidine vs. azacitidine in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive therapy: VIALE-A. Oral LB2601. 25th EHA Congress. Junho 11-21, 2020. <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/303390/courtney.dinardo.a.randomized.double-blind.placebo-controlled.study.of.html?>

National Cancer Institute. Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ)-Patient Version. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-aml-treatment-pdq>.

American Cancer Society (2020). Treatment Response Rates for Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating/response-rates.html>.