



Sumário Executivo – Posição Recomendada: Fornecer o tratamento combinado de **azacitidina + venetoclax** pelo SUS **com restrições específicas**. Trata-se de medicamento oncológico **não incorporado** (Conitec recomendou não incorporação em 2020¹), mas com registro vigente na Anvisa (venetoclax registrado desde 2018/2019 para LMA inoperável^{2 3}). **Evidências clínicas de alto nível** (ensaio fase III VIALE-A) demonstram benefício significativo em sobrevida global (mediana 14,7 vs. 9,6 meses; $HR \approx 0,66$; $p < 0,001$) e taxa de remissão completa composta (66,4% vs. 28,3%; $p < 0,001$) em pacientes idosos/inaptos⁴, embora com maior toxicidade hematológica (neutropenia grau ≥ 3 em 45% dos pacientes^{5 6}). **Perfil regulatório:** venetoclax (Venclexta®) possui registro Anvisa válido e indicação on-label para LMA recém-diagnosticada em pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva⁷; azacitidina possui registro para SMD e LMA de baixo percentual de blastos (off-label em LMA com blastos elevados). **Incorporação no SUS:** não incorporado até o momento (Conitec aguardava evidências de fase III em 2020^{8 9}; novas evidências surgiram em 2020¹⁰, mas o fabricante não submeteu reavaliação posterior). **População elegível recomendada:** adultos $\geq 60-65$ anos recém-diagnosticados de LMA **não candidatos à indução intensiva** (por comorbidades ou fragilidade) e sem alternativas curativas disponíveis. **Condições de fornecimento:** via **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Grupo 1-A)** ou inclusão em procedimento oncológico APAC específico custeado pela União, com **protocolo clínico** que defina critérios de inclusão (diagnóstico histopatológico de LMA, avaliação de inaptidão à quimioterapia 7+3 por escalas geriátricas/comorbidades, expectativa de benefício clínico) e de monitoramento rigoroso de resposta e toxicidade. **Preço de referência:** aproximadamente R\$37.416,83 por ciclo de 28 dias (Preço Máximo de Venda ao Governo vigente para venetoclax 100mg, ICMS 0%¹¹; azacitidina genérica ~R\$735 por frasco 100mg¹²), com negociação visando descontos (>15%) via compra centralizada/risk-sharing. **Responsabilização federativa:** devido ao alto custo anual projetado (~R\$450 mil/paciente/ano, >210 salários mínimos), a responsabilidade principal recai sobre a **União (Ministério da Saúde)**, inclusive para fins de definição de competência judicial (Justiça Federal)^{13 14}. **Impacto orçamentário estimado:** R\$341 milhões em 5 anos no cenário base (Conitec 2020)¹⁵ – valor possivelmente atenuado por descontos ou restrição a subgrupos de alto benefício. **Economia potencial:** Compra direta pelo Ministério com acordos de desempenho ou pregões volumosos poderia reduzir o custo unitário em ~15–20% (econômica ~R\$50–80 mil por paciente/ano). **Grau de certeza da recomendação:** **Condisional (moderada)** – Fundamentada em evidência clínica sólida de fase III (GRADE moderada-alta), porém sujeita a revisão conforme evoluírem dados de efetividade a longo prazo, disponibilidade orçamentária e eventual incorporação formal pelo SUS. **Principais condicionantes:** (1) Estrita observância aos critérios do STF Tema 6 – uso reservado a pacientes sem alternativa terapêutica efetiva no SUS, com evidências robustas de eficácia^{8 9}; (2) Implementação de protocolo MS/NatJus para seleção e acompanhamento; (3) Garantia de preço sustentável via negociação; (4) Reavaliação periódica da continuidade do fornecimento diante de novas opções ou variação de resultados.

1. Identificação Completa e Contextualização

1.1 Medicamento e Caracterização Farmacológica: O tratamento em análise é a **combinação de azacitidina 100 mg (agente hipometilante, análogo de citidina) + venetoclax 100 mg (inibidor seletivo de BCL-2)**. Azacitidina (VIDAZA®) pertence à classe das drogas hipometilantes (código ATC L01BC07) e atua promovendo citotoxicidade em células hematopoéticas anormais e modulação epigenética, induzindo diferenciação celular. Venetoclax (Venclexta® – ATC L01XX52) é um potente **indutor de apoptose** que se liga à proteína antiapoptótica BCL-2, desencadeando morte de células leucêmicas que dependem dessa via^{16 17}. Farmacocineticamente, venetoclax é oral, alta ligação proteica, metabolizado por CYP3A4 (exigindo ajuste com antifúngicos azólicos), com meia-vida ~26 horas; azacitidina é administrada por via intravenosa/subcutânea, com rápida incorporação ao DNA/

RNA e meia-vida plasmática curta (~4h). Ambos são medicamentos de alto custo e fabricação especializada (venetoclax desenvolvido pela AbbVie; azacitidina originalmente pela Celgene, com genéricos disponíveis no Brasil).

Indicação clínica: O uso pleiteado é **tratamento de indução “não intensiva” de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em paciente idoso (69 anos)** recém-diagnosticado, **inelegível à quimioterapia de alta intensidade** (esquema “7+3” de daunorrubicina + citarabina) por comorbidades e fragilidade. Essa indicação **não consta no PCDT vigente de LMA (MS 2014)**, que prioriza indução convencional para pacientes aptos^{18 19}. Trata-se, portanto, de **uso on-label do venetoclax** (que tem aprovação Anvisa para LMA nesse perfil⁷), em combinação com azacitidina (off-label para LMA com >30% blasts, já que em bula está indicada principalmente para síndromes mielodisplásicas e LMA de baixo blastos²⁰).

1.2 Contexto Epidemiológico e Assistencial no Brasil: A LMA é a leucemia aguda mais comum em adultos, com prognóstico agressivo. No Brasil estimam-se cerca de **~5-6 mil novos casos anuais em homens e ~4-5 mil em mulheres**^{21 22}. A incidência aumenta com a idade – mediana de diagnóstico ~67 anos – e pacientes idosos frequentemente apresentam **comorbidades e citogenética desfavorável**, levando a taxas baixas de cura com quimioterapia padrão e alta mortalidade precoce. Dados nacionais indicam sobrevida relativa em 5 anos inferior a 20% nos pacientes >60 anos^{23 24}.

No SUS, o **tratamento padrão de LMA** segue protocolo intensivo para pacientes elegíveis (quimioterapia de indução com antraciclico + citarabina, reindução se necessário, seguida de consolidação e transplante alogênico conforme risco)^{25 26}. Entretanto, para **idosos/frágeis não candidatos à quimioterapia intensiva**, as opções históricas são **limitadas**: o PCDT 2014 menciona que **terapia intensiva não é indicada para pacientes idosos ou com mau performance**²⁷. Atualmente, a **única alternativa disponível no SUS para pacientes inelegíveis é a citarabina em baixas doses (LDAC) por via subcutânea**, eventualmente associada a hidroxiureia, com benefício modesto (sobrevida mediana ~5-6 meses)^{28 16}. **Azacitidina isolada** não foi incorporada formalmente para LMA; embora utilizada off-label em alguns centros, seu acesso pelo SUS ocorre apenas via judicial ou programas estaduais para síndromes mielodisplásicas de alto risco. **Venetoclax** não faz parte da RENAME atual nem de protocolos oncológicos públicos, estando disponível somente no setor privado (inclusive com cobertura obrigatória nos planos de saúde desde 2021, por força de atualização do Rol da ANS)^{29 30}. Essa disparidade cria um vácuo assistencial no SUS para uma parcela vulnerável (idosos com LMA), justificando a análise atual.

Gravidade e necessidades não atendidas: Pacientes idosos com LMA enfrentam evolução agressiva e poucas opções eficazes. Sem tratamento adequado, a mediana de sobrevida costuma ser <6 meses. O **arsenal SUS** para este grupo é essencialmente cuidados paliativos com quimioterapia dose-reduzida (LDAC) e suporte transfusional, que resultam em remissões raras e sobrevida global muito baixa³¹
²³. Portanto, existe **alta necessidade não atendida**, alinhada aos princípios de integralidade e equidade: prover um tratamento que aumente a chance de remissão e prolongue a vida de forma significativa, mesmo em pacientes fragilizados, se comprovadamente eficaz e seguro.

Posicionamento terapêutico proposto: A combinação venetoclax + azacitidina representa uma **“nova linha de indução de baixa intensidade”** para LMA em pacientes inaptos ao regime intensivo. Em ensaios clínicos, essa combinação tornou-se **novo padrão de cuidado internacional para LMA “unfit”**^{6 32}. No algoritmo terapêutico, posiciona-se como **terapia de 1ª linha** nos pacientes idosos/frágeis **em substituição ao esquema com citarabina baixa dose**, visando maior taxa de remissão e sobrevida. Não se destina a pacientes jovens ou aptos (nesses, quimioterapia intensiva continua sendo padrão ouro visando cura). Também não é indicada para LMA promielocítica (APL) ou portadores de mutações específicas elegíveis a outros tratamentos direcionados (ex.: terapia anti-FLT3, anti-IDH, etc.,

quando incorporados). Em suma, trata-se de preencher uma lacuna no **cuidado integral oncológico do SUS**, ofertando aos pacientes vulneráveis uma chance de tratamento eficaz antes inexistente.

Conclusão da Fase 1: O caso em análise envolve um paciente idoso com LMA de alto risco, sem condição de receber a terapia curativa padrão. A proposta (venetoclax+azacitidina) está respaldada por plausibilidade biológica (venetoclax induz apoptose de blastos ao ser combinado a agente hipometilante que reativa vias proapoptóticas) ^{17 33}. Dado o **contexto brasileiro de ausência de alternativas efetivas no SUS**, justifica-se investigar se as evidências científicas e avaliações formais sustentam incorporar/judicializar este tratamento, equilibrando o imperativo clínico com a sustentabilidade do sistema.

2. Evidências Científicas de Eficácia e Efetividade

2.1 Estudos Pivotais (Fase III) – Ensaios Randomizados: A principal evidência de eficácia provém do estudo **VIALE-A (DiNardo et al., NEJM 2020)** – ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com **431 pacientes** com LMA recém-diagnosticada, idade ≥ 75 anos ou comorbidades significativas, inelegíveis para quimioterapia intensiva ^{34 35}. Os pacientes foram alocados para receber **azacitidina 75 mg/m² D1-7 + venetoclax 400 mg/dia** (n=286) versus **azacitidina + placebo** (n=145).

- **Desfecho primário (Sobrevida Global):** O grupo venetoclax+azacitidina apresentou **sobrevida global mediana de 14,7 meses**, comparado a **9,6 meses no grupo controle (azacitidina isolada)** – diferença de 5,1 meses, **estatisticamente significativa (HR=0,66, p<0,001)** ⁴. Aos 12 meses, ~52% dos pacientes no grupo combinado estavam vivos vs. ~35% no controle, indicando benefício absoluto de ~17%. Esse ganho de sobrevida é clinicamente relevante em população idosa com prognóstico reservado. O **NNT** aproximado para prevenir um óbito em 1 ano é ~6-7 pacientes tratados.
- **Desfecho secundário (Taxa de Remissão):** A **taxa de remissão completa composta (RC + RC com recuperação incompleta de contagens)** foi **66,4% no grupo venetoclax vs. 28,3% no controle (p<0,001)** ³⁶. Ou seja, a combinação triplicou a chance de obter uma remissão (NNT ~3 para uma RC/RCi adicional). A maioria das remissões ocorreram nos primeiros 1-2 ciclos. Além disso, **maior proporção atingiu negativação de doença mínima residual** e independência transfusional no braço venetoclax, refletindo qualidade da resposta (dados de desfechos substitutos não mostrados na citação, mas relatados no estudo).
- **Duração da Remissão e Sobrevida Livre de Doença:** No VIALE-A, a duração mediana da RC/RCi foi ~17,5 meses no grupo venetoclax (não alcançada em subset com dose plena) vs. 13 meses no controle, sugerindo remissões mais profundas/duradouras ^{37 38}. A sobrevida livre de progressão seguiu tendência similar favorável, embora não reportada detalhadamente na síntese.
- **Qualidade de Vida:** Não foi desfecho primário, mas inferências indiretas indicam melhora – p.ex., **redução significativa da necessidade de transfusões** no grupo venetoclax (devido à remissão e recuperação medular) e possivelmente menos tempo hospitalizado fora do período inicial ^{17 33}. Estudos de qualidade de vida formal ainda são escassos, porém pacientes em remissão tendem a relatar melhora funcional.

Além do VIALE-A, houve o estudo **VIALE-C (Wei et al., 2020)**, fase III aberto, comparando **venetoclax + citarabina baixa dose (LDAC)** vs. LDAC isolada em pacientes similares. Esse estudo confirmou benefício em taxa de resposta (CR/CRi ~48% vs 13%) e sobrevida global (mediana 7,2 vs 4,1 meses; HR=0,70), embora menos pronunciado que com azacitidina, em parte pela menor eficácia do

comparador LDAC ³⁹ ⁴⁰. O VIALE-C reforça o efeito do venetoclax também em combinação com LDAC, opção para pacientes que não toleram hipometilantes injetáveis diários, mas o regime com azacitidina mostrou resultados superiores.

Evidências de nível 1: Ambos os estudos são **ensaios randomizados controlados**, atendendo estritamente aos critérios do *Tema 6 do STF* para medicamentos não incorporados (eficácia/safety comprovadas por ECR) – superando a situação anterior em que a Conitec considerou as evidências “incipientes” por se basearem apenas em estudo fase Ib ⁴¹ ¹⁰. A publicação dos resultados fase III em 2020 alterou substancialmente o grau de evidência disponível, agora classificada como **alta qualidade** (risco de viés baixo, resultado consistente e relevante).

2.2 Síntese de Revisões Sistemáticas e Estudos Complementares: Até 2025, **revisões sistemáticas** dedicadas a venetoclax em LMA consolidam os dados dos estudos VIALE. Uma meta-análise pode não ser aplicável pois VIALE-A é predominante; porém, **guidelines internacionais (NCCN, ESMO)** incorporaram o regime como novo padrão com base nesses resultados (NCCN 2021, categoria 1 de evidência; ESMO 2020, recomendação forte) ⁴² ⁴³.

Estudos de “mundo real” iniciais corroboram os achados de eficácia, embora com resultados ligeiramente inferiores fora de protocolos: coortes observacionais em países que adotaram a terapia mostram taxas de remissão na prática entre 45–60% e mediana de sobrevida ~10–12 meses, reflexo de pacientes mais heterogêneos e possíveis interrupções de tratamento. Ainda assim, **nenhuma terapia prévia apresentou resultados próximos a esses em idosos com LMA**. Por comparação, séries históricas brasileiras de LMA idoso (pré-venetoclax) relatam sobrevida média <8 meses mesmo com uso de azacitidina isolada ou LDAC, e remissões completas <20%. Assim, a **efetividade provável no SUS** tende a ainda superar a “não intervenção” ou LDAC, trazendo ganho clínico significativo em nível populacional, desde que o tratamento seja aplicado conforme protocolo e com suporte adequado (transfusões, antimicrobianos).

2.3 Avaliação do Nível de Evidência (GRADE): A evidência para eficácia é avaliada como **MODERADA a ALTA qualidade**. Pelo GRADE, o ECR VIALE-A foi bem conduzido (randomização central, duplo-cego, análise *intention-to-treat* completa) e demonstra efeito de grande magnitude em desfechos duros (mortalidade), merecendo nível **Alta**. Pode-se considerar reduzir para **Moderada** apenas por questões de aplicabilidade: a população do estudo (centros internacionais, pacientes selecionados) embora similar ao perfil brasileiro, demanda cuidados intensivos que devem estar disponíveis para reproduzir os resultados (internação inicial, monitoramento frequente). Não há heterogeneidade a avaliar já que é um estudo principal; a **consistência** entre VIALE-A e VIALE-C e outros estudos de suporte confere robustez. Novas evidências (seguimento mais longo do VIALE-A publicado em 2022) confirmam manutenção do benefício em sobrevida (OS mediana final 14,7 vs 9,6 meses; HR=0,70) ⁴⁴ ⁴⁵, sem novos sinais de toxicidade tardia.

Em suma, as **condições do Tema 6 STF foram atendidas**: existem evidências de eficácia e segurança de alto nível (ensaios fase III e análises subsequentes) para embasar a excepcionalidade de fornecimento de venetoclax+azacitidina apesar de não incorporado ao SUS.

3. Perfil de Segurança e Tolerabilidade

3.1 Eventos Adversos – Frequência e Gravidade: A adição de venetoclax à azacitidina **aumenta a toxicidade**, especialmente hematológica, o que requer manejo cuidadoso. No VIALE-A, praticamente **todos os pacientes (>90%) tiveram algum evento adverso grau ≥3**, tanto no grupo venetoclax quanto controle – reflexo da gravidade da doença e quimioterapia. **Neutropenia grau 3-4** ocorreu em

42–45% dos pacientes com venetoclax vs. ~19% com azacitidina isolada ⁵ ⁶. **Neutropenia febril** foi reportada em ~30% vs. 10%, respectivamente. **Trombocitopenia grau ≥3:** ~45% vs. 38%. **Anemia grau ≥3:** ~20% em ambos (muitos já apresentavam anemia no baseline). Portanto, o **NNH** (número necessário para causar um evento hematológico grave adicional) para neutropenia grave é cerca de 4–5 pacientes tratados.

Infecções foram muito comuns: **84% dos pacientes no grupo venetoclax apresentaram alguma infecção** (qualquer grau) vs. 67% no controle ⁴⁶ ⁶, incluindo infecções oportunistas. Infecções grau ≥3 ocorreram em ~30–35% vs 20%. Houve óbitos por infecção/sepses durante o tratamento: ~6% vs 2%. **O NNH para infecção (qualquer) adicional é ~6.** Essas infecções estão associadas à mielossupressão prolongada induzida pelo regime, exigindo profilaxia antimicrobiana agressiva (antifúngicos, etc.) e monitoramento.

Outros efeitos adversos comuns: *Gastrointestinais* – náuseas (qualquer grau ~40%, graves <5%), vômitos (~20%), diarreia (~40%); a maioria manejável com suporte. *Bioquímicos* – elevação de creatinina e transaminases leve transitória em ~10%. *Síndrome de lise tumoral (TLS)* – risco teórico devido ao potente efeito citotóxico do venetoclax; porém no VIALE-A os casos de TLS clínica foram <3%, todos controlados, menores que na LLC. Profilaxia com hidratação e allopurinol foi efetiva; pacientes com leucocitose inicial exigem citorredução prévia para mitigar TLS ⁴⁷ ⁴⁸.

Toxicidades raras: Arritmias cardíacas e prolongamento de QT não foram proeminentes (venetoclax não tem efeito QT significativo). Não houve sinais de toxicidade cumulativa específica em longo prazo além da citopenia persistente.

Gravidade e letalidade: Eventos adversos **graves** (grau 3–4) foram frequentes como citado. A mortalidade durante o tratamento até 30 dias foi ~7% no grupo venetoclax vs ~6% controle; em 60 dias ~14% vs ~21% (curiosamente menor no grupo venetoclax, sugerindo que, apesar da toxicidade, obter remissão precoce reduziu mortes por progressão). Isso indica que, bem manejado, o regime *não aumenta mortalidade precoce* em relação à azacitidina isolada. Ainda assim, a **janela terapêutica é estreita** – o tratamento só deve ser realizado em centros com suporte intensivo, pois as complicações podem ser fatais sem intervenção imediata.

3.2 Populações Especiais: - **Idosos ≥75 anos:** Representaram a maioria no VIALE-A. Os eventos adversos foram semelhantes entre subgrupos etários (sem aumento desproporcional nos >75), indicando que pode ser usado até mesmo em octogenários selecionados, embora polifarmácia e fragilidade demandem vigilância extra. - **Pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr 30–60 mL/min):** Venetoclax não teve aumento relevante de toxicidade, mas a disfunção renal é fator de risco para TLS – nesses casos, faz-se escalonamento mais cauteloso da dose e monitoramento laboratorial intensivo nas primeiras doses ⁴⁸ ⁴⁹. Em insuficiência grave (ClCr <30), dados são limitados – recomenda-se dose inicial reduzida e avaliar risco/benefício individual. - **Insuficiência hepática:** Venetoclax metabolizado no fígado; pacientes com Child-Pugh B ou C foram excluídos dos estudos. Deve-se usar com cautela e talvez reduzir dose inicial (embora sem diretriz formal, analogamente ao recomendado na LLC). - **Gestantes:** Contraindicado (categoria D, risco embrio-fetal, dado mecanismo e estudo animal). - **Pediatria:** Não estudado – uso restrito a adultos.

Interações medicamentosas: Venetoclax é substrato de CYP3A4 e da glicoproteína-P. **Interação chave:** antifúngicos azóis (voriconazol, posaconazol), frequentemente necessários em pacientes neutropênicos, podem aumentar muito os níveis de venetoclax. É mandatória a redução da dose de venetoclax em >=75% quando usado com azóis fortes ⁵⁰ ⁵¹. Protocolos recomendam venetoclax 100 mg/dia (no lugar de 400 mg) se em uso concomitante de posaconazol, por exemplo. Outros

inibidores moderados (fluconazol) requerem ~50% redução. Essa gestão é crítica para evitar sobreexposição e toxicidade grave.

3.3 Monitoramento e Manejo de Riscos: Dada a mielossupressão profunda, recomenda-se: - **Monitoramento hematoquímico frequente:** hemogramas 2-3x por semana no primeiro ciclo; avaliar necessidade de suporte com G-CSF se neutropenia prolongada pós-indução. Transfusões de hemácias e plaquetas conforme necessidade (a maioria dos pacientes requer múltiplas transfusões no ciclo 1). - **Profilaxia antimicrobiana:** indicado profilaxia antifúngica (ex. posaconazol) e antibacteriana (quinolona) durante a neutropenia profunda, além de sulfametoxazol para *P.jirovecii* e vigilância viral, conforme protocolos oncológicos. - **Ajuste de duração dos ciclos:** No VIALE-A, se o paciente alcançava remissão mas apresentava atraso na recuperação de neutrófilos, adotou-se estratégia de **reduzir venetoclax para 21 dias por ciclo subsequente** (ao invés de 28 dias contínuos) ⁵². Isso equilibra eficácia e recuperação medular, e é recomendado em prática clínica quando há citopenias prolongadas após o primeiro(s) ciclo(s). - **Síndrome de lise tumoral:** monitorar DHL, ácido úrico, eletrólitos antes e durante o escalonamento inicial de dose de venetoclax (que deve seguir a rampa: 100 mg no Dia 1, 200 mg Dia 2, 400 mg Dia 3 se com azacitidina ⁴ ⁵³). Internar para hidratação intensiva se contagem de blastos muito alta ou função renal limitrofe. - **Contraindicações relativas:** não iniciar venetoclax em pacientes com infecção não controlada; estabilizar quadro antes. Evitar uso concomitante de fortes inibidores de CYP3A4 sem ajuste.

Conclusão da segurança: O regime **apresenta riscos substanciais (NNH baixos para neutropenia e infecção)**, mas esses podem ser mitigados com **infraestrutura adequada** e protocolos de manejo. A **relação benefício-risco global é favorável** na medida em que a mortalidade por LMA sem tratamento efetivo é altíssima – ou seja, os riscos do tratamento são aceitáveis frente à letalidade da doença, desde que o tratamento ocorra em centro especializado (CACON/UNACON) capaz de oferecer suporte intensivo (UTI, transfusões, antibióticos de amplo espectro). Esse ponto é crucial: a decisão de fornecimento deve vir atrelada à **condição de uso responsável** – somente em serviços habilitados em oncologia, seguindo protocolo estrito de monitoramento para maximizar segurança.

4. Panorama Regulatório e Incorporação

4.1 Situação Regulatória na Anvisa: - **Venetoclax:** Registrado na Anvisa originalmente em 2017 para LLC refratária e, posteriormente, **indicação expandida**. Segundo comunicado da empresa e registros públicos, em **julho de 2018** a Anvisa aprovou venetoclax para LMA recém-diagnosticada ineligível à quimioterapia intensiva ⁵⁴ ⁵⁵. Fontes indicam aprovação formal em janeiro de 2019 para essa indicação, possivelmente condicionada aos dados preliminares e a critério médico ² ³. A bula brasileira atual de Venclexta confirma a indicação: “*em combinação com agentes hipometilantes (azacitidina ou decitabina) ou citarabina em baixa dose, para pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva*” ⁷. **Situação do registro:** ativo e vigente (nº 1986000140031) ²⁹ ³⁰. Não há restrições de segurança adicionais pós-comercialização emitidas pela Anvisa até o momento, mas o medicamento está sob monitoramento regular de farmacovigilância global (contém *black box warning* do FDA para risco de TLS na LLC; para LMA não há alerta especial além da mielossupressão esperada). - **Azacitidina:** Registrada desde 2009 no Brasil (Vidaza®) para **síndromes mielodisplásicas** e LMA com 20-30% blasts (classificação FAB). *Off-label*, vem sendo usada em LMA >30% blasts; a Anvisa autorizou em 2022 uma extensão de indicação para LMA secundária (proveniente de SMD). Todavia, estritamente, para LMA de novo com alto blasts a indicação permanece não incluída em bula (o que não impede seu uso, pois é aprovada para leucemias mieloides relacionadas). Importante: existem genéricos nacionais de azacitidina aprovados, o que amplia oferta e competição de preço.

Medicamento experimental? Não se aplica, pois ambos fármacos possuem registro sanitário.
Pesquisa clínica: Venetoclax teve estudos clínicos no Brasil (centros participantes do VIALE-A), mas atualmente seu uso é totalmente dentro das indicações aprovadas – não se trata de uso compaixão ou experimental.

Pedido de registro pendente? Não, registro já concedido. Assim, não se discute mora da Anvisa (Tema 500 STF não é açãoável aqui, já que o requisito de registro está cumprido).

4.2 Histórico na Conitec: O dossiê de submissão foi apresentado à Conitec em 2019 pela Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH) em parceria com a AbbVie, visando incorporação de venetoclax+azacitidina para LMA em pacientes inaptos. Em março/2020, após avaliação inicial, a Conitec emitiu parecer preliminar desfavorável à incorporação ⁵⁶ ⁵⁷. Os motivos constam do Relatório Técnico n.º 205/2020: - **Evidências científicas insuficientes na época:** apenas resultados de um estudo fase Ib não comparativo foram apresentados, considerados “incipientes” para concluir eficácia ⁵⁶ ⁵⁷. A Conitec destacou que ensaios fase III (VIALE-A) estavam em andamento e poderiam mudar o panorama em breve ⁵⁸ ⁵⁹. - **Custo-efetividade desfavorável:** análise econômica do demandante indicou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) ~R\$233 mil por ano de vida ganho ⁶⁰, muito acima dos limiares aceitáveis (~1-3 PIB per capita ≈ R\$30-90 mil). Ou seja, custo elevado para ganho modesto segundo os dados preliminares, agravado pela incerteza das evidências. - **Impacto orçamentário alto:** projeção de R\$341 milhões em 5 anos para incorporar a combinação ¹⁵ ⁶¹, podendo chegar a R\$478 milhões em cenários de maior elegibilidade, dado o preço proposto e incidência da doença. Esse impacto foi considerado difícil de acomodar frente ao orçamento disponível, especialmente em 2020.

Com isso, a Conitec recomendou não incorporar naquele momento e submeteu à consulta pública (CP nº17/2020) com recomendação inicial negativa ⁵⁷ ⁶². Houve participação significativa na CP (pacientes e médicos argumentando a favor, dada a expectativa nos resultados do VIALE-A). Porém, antes que a recomendação final fosse emitida, sobrevieram os dados do VIALE-A (publicados em agosto/setembro 2020). A Conitec não chegou a rever formalmente a decisão após essas novas evidências – possivelmente aguardando uma re-submissão formal ou negociação de preço, o que não ocorreu até 2025 ¹⁰ ⁹. Portanto, oficialmente a tecnologia permanece não incorporada, sem nova deliberação conclusiva. Em termos processuais, o fabricante poderia solicitar reanálise com os dados de fase III e uma nova proposta econômica (incluindo eventuais descontos), mas isso não consta até o momento.

Nota: A negativa da Conitec, embora anterior à disponibilização de evidências robustas, gera uma presunção técnica contrária ao fornecimento, conforme jurisprudência do STJ. Para superar isso judicialmente, estamos exatamente apresentando as novas evidências não avaliadas à época (cumprindo o requisito de “fatos supervenientes” que possam modificar o entendimento técnico).

4.3 Benchmark Internacional de Incorporação: Mundialmente, agências regulatórias e de ATS movimentaram-se rapidamente após VIALE-A: - **FDA (EUA):** Concedeu aprovação acelerada em 2018 baseada em fases 1/2, seguida de aprovação plena em outubro/2020 após VIALE-A ⁶³ ⁶⁴. Venetoclax + HMA tornou-se novo padrão nos EUA para AML “unfit”. - **EMA (Europa):** A EMA aprovou venetoclax para AML em 2021, e a agência de precificação NICE (Reino Unido) avaliou o custo-benefício. O NICE emitiu orientação positiva (TA767, 2022) recomendando venetoclax + azacitidina para LMA inelegível, condicionada a desconto confidencial via acordo com o fabricante ⁶⁵ ⁶⁶. O ICER estimado pelo NICE ficou dentro do aceitável após desconto (relatos sugerem ~£40-50 mil/QALY, enquadrado no Cancer Drugs Fund). Similarmente, o NICE aprovou venetoclax + LDAC (TA765, 2022) para pacientes não elegíveis a HMA, também via esquema de acesso controlado ⁶⁷ ⁶⁵. - **Canadá (CADTH) e Austrália (PBAC):** Recomendaram a incorporação restrita a pacientes sem opção curativa,

com acordo de compartilhamento de risco. Por exemplo, o CADTH (2021) exigiu redução de preço para alcançar aceitabilidade, citando incertezas sobre duração ótima do tratamento. - **Outros países:** A combinação consta na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (atualização 2021, para LMA não apta). Países com sistemas públicos como **França, Alemanha, Itália** adotaram (nestes, negociação de preço global; na Alemanha foi reembolsado integralmente a princípio). Em mercados em desenvolvimento, muitos ainda não disponibilizam devido ao custo - a Argentina e Chile p.ex. têm disponibilidade restrita ou via programas especiais.

Resumo comparativo: A **tendência global** é de **incorporar venetoclax + HMA como padrão para LMA idoso**, reconhecendo o avanço terapêutico, mas **negociando preços** ou impondo restrições (por ex.: tratar até 2 anos ou até perda de resposta; avaliar precocemente a eficácia individual para suspender não-respondedores). Essa visão comparada reforça o imperativo clínico da terapia, mas também sinaliza que o Brasil precisa equacionar o custo para viabilizá-la no SUS.

5. Análise Econômica e Pesquisa de Preços

5.1 Preços no Mercado Farmacêutico Brasileiro:

A definição do preço no Brasil segue a CMED. Para venetoclax, medicamento novo de categoria I (inovação incremental), a CMED autorizou preço conforme comparadores internacionais. Conforme **Tabela CMED (Preço de Conformidade Junho/2023)**, para **Venetoclax 100 mg comprimido**: - **Preço de Fábrica (PF)**: R\$47.682,97 (provavelmente valor por embalagem padrão) ¹¹ ⁶⁸. - **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** com isenção de impostos (ICMS 0%): **R\$37.416,83** ¹¹ ⁶⁸.

Essa embalagem corresponde ao tratamento mensal: caixa com 120 comprimidos de 100mg (suprimento para ~28 dias). De fato, o **PMVG por comprimido 100mg** é cerca de R\$312 (R\$37.416 ÷ 120). A CMED lista também kits de titulação (combos 10/50/100 mg) usados no início - o preço unitário desses é proporcional. Vale citar que o preço indicado pelo demandante à Conitec em 2019 foi **R\$229,50 por comprimido 100mg (ICMS 18%)**, sugerindo um **desconto de 15%** (R\$194,80) num possível acordo de risco compartilhado ⁶⁹ ⁷⁰. Ou seja, o fabricante insinuou disposição a abaixar o preço efetivo para governos em ~15% em 2020.

Para **Azacitidina 100 mg** (pó injetável vial): O PMVG atual para genérico gira em torno de **R\$735–918 por frasco de 100mg** dependendo dos impostos ⁷¹ ⁷². O valor CMED 2019 era R\$918 (ICMS 18%); com genéricos e isenção pode-se conseguir ~R\$735 (ICMS 0%), conforme simulação da Conitec ⁷³. Cada ciclo requer ~7 doses de 75mg/m²; para um adulto médio (1,7m² ~ 130mg/dia), são **~14 frascos por ciclo** ≈ custo ~R\$10–13 mil/ciclo de azacitidina.

Banco de Preços em Saúde (BPS) e Compras Públicas: Até recentemente havia poucas compras governamentais do combo por não ser incorporado. Porém, com demandas judiciais, alguns estados realizaram aquisições: - O **Banco de Preços** (jun/2023) registra compras de **Venetoclax 100mg** por valores unitários entre R\$300 e R\$350 por comprimido (lotes pequenos via judicial). Por exemplo, o Estado do Espírito Santo em 2024 fez registro de preço com valor unitário **~R\$323/comprimido 100mg** ⁷⁴ ⁷⁵, equivalente a ~R\$38.800 por caixa de 120 (próximo ao PMVG). - **Pregões/Atas Nacionais:** Não houve pregão centralizado ainda. Alguns hospitais federais adquiriram via importadoras a preços similares ao BPS. Municípios raramente compraram, dada a magnitude do custo.

Variação de preços: O **menor preço público** identificado é cerca de **R\$300/comprimido (100mg)** em lote judicial (equivalente ~R\$36.000/mês). O **maior preço** tende a ser o de farmácia privada: por exemplo, farmácias especializadas vendem Venclexta 100mg (120 cp) a ~R\$60–63 mil (valor de

referência em sites privados) ⁷⁶ ⁷⁷, mas esse não é aplicável a compras governamentais. A **diferença PMVG vs. menor preço real** é pequena (~5-10%), indicando pouco espaço de economia além de descontos negociados diretamente com o fornecedor.

Em resumo de preços: - **Venetoclax 100mg (120 cp):** PMVG ~R\$37,4 mil; Estado ES 2024 ~R\$38,8 mil; expectativa com negociação ~R\$32 mil (15% off). - **Azacitidina (7 frascos 100mg):** ~R\$10-12 mil por ciclo (genérico). Já está incorporada para SMD (CEAF estadual) o que facilita disponibilidade.

5.2 Custo de Tratamento e Custo-Efetividade (Cenário Nacional): Um paciente típico receberia **venetoclax+azacitidina até progressão ou toxicidade inaceitável**. Nos estudos, a mediana de duração foi ~12 meses; alguns respondentes seguem >2 anos em terapia. Para estimativa, consideremos **1 ano de tratamento:** - **Custo anual do medicamento:** Venetoclax ~R\$37,4k × 12 = **R\$448.800**; Azacitidina ~R\$11k × 12 = **R\$132.000**. Total ~**R\$580.000/paciente/ano** no PMVG. Com desconto 15%, cairia a ~R\$500 mil/ano. - **Custos adicionais médicos:** transfusões, manejo de infecções (internações), G-CSF, etc., parcialmente já contabilizados nas APAC oncológicas (o SUS reembolsa internações e procedimentos separados). No estudo de impacto da Conitec, esses custos adicionais eram menores comparados ao próprio fármaco – estimados ~R\$20 mil/paciente/ano.

A **análise de custo-efetividade** pela Conitec indicou **ICER ≈ R\$233 mil por ano de vida ganho** vs terapia padrão (LDAC) ⁶⁰. Adaptando com novos dados: se assumirmos ganho médio de ~0,4 anos de vida (5 meses) por paciente tratado, o custo por ano de vida seria on the order of magnitude da razão acima. Mesmo com desconto de preço, ainda **excede muito o limiar geralmente aceito (~R\$150 mil/QALY)**. Em termos de **R\$/QALY**, considerando qualidade de vida (um ano de vida em remissão parcial pode valer ~0,8 QALY), o ICER talvez alcance ~R\$300 mil/QALY – indicando **baixa atratividade econômica** pelo critério tradicional.

No entanto, vale considerar a **perspectiva de doenças raras/graves**: o denominador de pacientes é menor e aceitam-se ICERs mais altos em oncológicos potencialmente salva-vidas. Internacionalmente, esses custos vêm sendo aceitos via fundos específicos (Cancer Drugs Fund, etc.). No Brasil, não há limiar oficial rígido; a avaliação deve ponderar equidade e capacidade de pagamento.

Análise de sensibilidade de preço: Conforme simulação do relatório Conitec, somente reduções drásticas de preço trariam o ICER a patamares convencionais (por ex., redução de 70% do preço da azacitidina resultaria ICER ~R\$195 mil ⁷⁸, ainda alto) ⁷⁹ ⁷⁸. O fator dominante é o preço do venetoclax, que responde pela maior parcela (78%) do custo total de tratamento em 1 ano ⁶¹ ⁸⁰. Uma redução de ~50% no preço do venetoclax baixaria o custo anual para ~R\$250k e o ICER poderia se aproximar de ~R\$120-150k/ano de vida – muito mais palatável. Isso indica que **negociação de preço** é determinante para justificar economicamente a incorporação.

5.3 Impacto Orçamentário e Escalonamento de Fornecimento: Estimemos o **número de pacientes elegíveis**: LMA incidência ~10 mil/ano no Brasil (todas idades). Destes, cerca de 50% têm >60 anos (~5 mil/ano). Suponha ~60% dos idosos sejam “inelegíveis” a 7+3 (performance/comorbidades) – ~3.000 pacientes/ano. Se todos solicitassem o novo tratamento, o **impacto bruto** seria $3.000 \times R\$580k = R\$1,74 \text{ bilhão/ano}$, claramente inviável. Na prática, mesmo sistemas desenvolvidos limitam o acesso: nem todos pacientes são diagnosticados a tempo ou estão em centros capazes de oferecer a terapia. Suponha inicialmente 20% desses casos tratados efetivamente (600 pacientes/ano) – custo ~R\$348 milhões/ano; escalando em 5 anos para 40% de cobertura (1200 pacientes) – ~R\$696 milhões/ano no pico. Esses valores coincidem com as projeções Conitec: ~R\$341 milhões acumulados em 5 anos no cenário restrito (que considerou penetração gradual) ⁶⁰ ⁶¹, podendo chegar a ~R\$478 milhões acumulados em cenário expansivo ⁸¹.

Cenários de redução de preço: - *Realista (desconto 20%)*: Custo anual/paciente ~R\$464k. Impacto 600 pacientes: ~R\$278 milhões/ano. - *Otimista (desconto 50% via acordo/pool internacional)*: Custo ~R\$290k/ano. Impacto 600 pacientes: ~R\$174 milhões/ano – ainda significativo, porém menos de 0,1% do orçamento federal de saúde.

Portanto, mesmo com descontos, o gasto é alto mas **não astronômico** considerando a população limitada – ex.: R\$280 milhões/ano é comparável a 2-3% do gasto anual do Componente Especializado atualmente. **Priorização interna e fontes:** poderia ser custeado redirecionando recursos de outros programas? Talvez parcialmente, mas provavelmente exigiria alocação nova ou uso de fundo de combate ao câncer (há o FUNDO Nacional de Oncologia em discussão).

5.4 Preço de Referência e Estratégia de Aquisição: Dado o exposto, recomenda-se fixar como **preço de referência máximo o PMVG atual (R\$37,4 mil/mês)**^{11 68}, **condicionado** a obtenção de descontos significativos via negociação central: - **Compra centralizada pelo Ministério da Saúde**: consolida demanda nacional (algumas centenas de pacientes) para obter melhor preço do fabricante. Possibilidade de **Acordo de Compartilhamento de Risco (Performance-Based)**: e.g., pagar apenas por pacientes que respondem após 2-3 ciclos; ou receber X ciclos gratuitos iniciais. Esse modelo já é usado em alguns países e poderia ser explorado aqui com AbbVie. - **Registro de Preços Nacional**: o MS pode realizar pregão para registro de preços, aberto à adesão dos estados. Por ser med oncológico de alto custo, a **União** deve assumir a maior parte do financiamento (conforme pactuação CIT posterior à incorporação). - **Parcerias público-privadas (PDP)**: Em curto prazo não há PDP para venetoclax (produto patenteado até ~2030). Entretanto, para azacitidina já existe produção nacional; seu custo já é razoável. Foco deve ser no venetoclax importado.

Monitoramento de preços: Deverá ser implementado um mecanismo de revisão anual do preço de referência, incluindo: - Consulta às atualizações da tabela CMED e BPS trimestralmente. - Verificar entrada de **concorrentes**: p.ex., outros inibidores BCL-2 ou genéricos futuros (improvável antes de 2030). - Renegociar se o volume aumentar ou se novos descontos forem praticados em outros países comparáveis.

Economia potencial: Concentrando a compra via União e obtendo, digamos, **20% de desconto**, economizar-se-ia ~R\$75 mil por paciente ao ano. Para 600 pacientes, ~R\$45 milhões/ano de economia. Se um acordo performance-based evitar pagar pelos ~30% que não respondem adequadamente (descontinuação precoce), isso pouparia recursos significativos. Portanto, uma **estratégia de aquisição bem conduzida** pode ser a diferença entre um impacto orçamentário proibitivo e um administrável.

6. Análise Jurídica e Administrativa

6.1 Parâmetros Legais e Requisitos Processuais: O caso (ajuizado em **25/07/2025**) está sob vigência das novas regras pós-modulação do STF (sept/2024). Isso impõe verificação estrita dos critérios: -

Hipossuficiência financeira: Presume-se que o autor, idoso de 69 anos, não tem meios de arcar ~R\$50 mil mensais. Deve ser comprovada documentalmente (ex: demonstrativos de renda). Sem essa prova, a demanda não preenche requisito básico. - **Solicitação administrativa prévia:** É essencial constatar se houve pedido prévio ao SUS (Secretaria de Saúde) e negativa formal. A jurisprudência (RE 1165959) e Resolução CNJ 238/2021 exigem tal providência. No relatório não consta informação se houve solicitação; idealmente, o autor deve ter buscado via Farmácia de Alto Custo ou Unidade oncológica. Em caso negativo, poder-se-ia argumentar a futilidade de pedido dado ser não padronizado – mas formalmente é recomendável que exista o protocolo e a negativa por escrito, atendendo o *Tema 6*. - **Laudo médico circunstanciado:** Existe, emitido por especialista do HUWC. Ele descreve a LMA, inelegibilidade a 7+3 e indica venetoclax+azacitidina, possivelmente com referência a evidências (anexo

não fornecido, mas supõe-se completo). Este laudo atende ao requisito de demonstrar a imprescindibilidade terapêutica e a ineficácia das alternativas padrão (no caso, citarabina baixa dose). - **Inadequação das alternativas do SUS:** Fundamental no *Tema 6*. Aqui está claro: o paciente **não pode usar o tratamento disponível (7+3)** por contraindicção; a **opção restante (LDAC)** é consideravelmente inferior em eficácia ¹⁶ ¹⁷. O laudo deve ter explicitado isso – se não, nossa análise supri com evidências de superioridade da combinação sobre LDAC. Portanto, o critério de inexistência de alternativa eficaz no SUS é satisfeito. - **Evidências científicas de alto nível:** Conforme seção 2, foram apresentadas (ensaio fase III NEJM, etc.). Isso cumpre estritamente a exigência do STF de prova robusta (*RCT*), diferindo de meras opiniões ou estudos observacionais.

Em suma, **todos os requisitos materiais podem ser atendidos**, tornando o pleito juridicamente embasado dentro das novas balizas: medicamento registrado (sim), não incorporado (sim, então aplique-se Tema 6) porém com evidência de alto nível (sim), ausência de opção SUS (sim). O magistrado, portanto, tem fundamento jurídico e técnico para deferir, desde que haja garantia de cumprimento dos demais condicionantes (orçamentário, etc.).

6.2 Competência Federativa e Responsabilidade Solidária: Pelo RE 855178 (RG), o STF definiu que a **responsabilidade pela assistência farmacêutica é solidária entre União, Estados e Municípios, mas pactuou critérios práticos de acordo com o nível de atuação e custo do tratamento**. Com a recente modulação (Tema 500/6), houve especificação: - **Medicamentos incorporados no SUS:** cumprem-se as atribuições conforme Componente Farmacêutico (Básico – município; Estratégico – União; Especializado – conforme grupo pactuado). *No caso em tela, não está incorporado*, então precisamos de outro critério. - **Medicamentos não incorporados:** a nova diretriz é analisar o **custo anual** do tratamento para definir competência: - Custo anual **≥210 salários mínimos (SM)** ⇒ competência da Justiça Federal, obrigação da **União integralmente**. - Custo **7 a 210 SM** ⇒ competência Justiça Estadual, obrigação compartilhada (tipicamente União 50–65%, Estado 35–50% conforme CIB). - Custo **<7 SM** ⇒ competência Estadual, obrigação do Estado (ou Município se for medicamento básico).

No presente caso, o custo anual ~R\$580 mil ~ equivalente a ~360 SM (considerando SM ~R\$1.320,00 em 2025). Isso ultrapassa o limiar superior. **Portanto, a responsabilidade financeira recai integralmente sobre a União**, e a via judicial adequada seria a **Justiça Federal**. Se porventura a ação tramita na justiça estadual, haveria risco de declinação de competência. Alguns tribunais têm aplicado automaticamente essa regra de triagem de acordo com o valor.

Medicamentos oncológicos – regra especial: O STF (RE 666941/2020, julgado em Jun/2022) fixou que ações ajuizadas **antes de 10/06/2024** envolvendo oncológicos teriam resarcimento de 80% pela União ao ente que custeou. **Após essa data, prevalece o critério dos faixas de SM supracitado**. Aqui, ação de 25/07/2025 => aplica-se a regra nova (União 100%). Portanto, a União deve figurar no polo passivo obrigatoriamente. Se inicialmente apenas Estado/Município foram acionados, cabe integrar a União ou deslocar competência.

Responsabilidade do ente específico no SUS: Considerando eventual incorporação, onde isso se encaixaria? Provavelmente no **Componente Especializado – Grupo 1A** (fármacos fornecidos pela União de forma centralizada, por serem de alto custo e interesse nacional). Alternativamente, via financiamento pela **SAS Oncologia via APAC**: atualmente, medicamentos oncológicos são dispensados pelas unidades e resarcidos por procedimentos. Mas venetoclax, sendo oral e domiciliar, foge ao modelo tradicional de quimioterapia ambulatorial (que geralmente envolve medicação hospitalar). Uma solução pode ser criar um código de procedimento APAC específico com valor adequado englobando o custo da combinação – o que equacionaria o repasse automático. De todo modo, a **União teria que custear** seja via fundo a fundo de CEAF ou via Teto MAC (Média e Alta Complexidade) oncológico.

6.3 Posição dos Tribunais (Precedentes): - **STF e STJ:** Não há decisão específica de STF sobre venetoclax ainda. Mas nas linhas gerais, Tema 6 e Tema 500 são as balizas. O caso aqui cumpre os critérios, então não entra em confronto direto com precedentes proibitivos (como med experimental ou fármaco sem evidência). O **STJ** em casos similares (p.ex. fornecimento de outros oncológicos não incorporados) tem decidido que atendidos os critérios técnicos (registro, evidências, necessidade comprovada), é possível a concessão, ressaltando a necessidade de fundamentação per relationem em pareceres técnicos (REsp 1.657.156). - **NATJUS Notas Técnicas:** Verificamos notas do e-NatJus: - **NATJUS-MG (Nota 1735/2020):** avaliou caso semelhante e opinou que não havia evidências sólidas até então, mencionando o parecer negativo da Conitec e a necessidade de aguardar resultados de ECR ⁸². Ou seja, *parecer desfavorável* naquela ocasião (2020). - **NATJUS-DF (TJDFT Nota Técnica):** referência encontrada indica que venetoclax possuía registro e indicação em bula, mas não padronizado no SUS, enfatizando a Conitec contrária inicial ¹³ ⁸. - **NATJUS-Federal RJ (Parecer 1523/2023):** recente e relevante, em caso de LMA “unfit” no Hemorio. Este parecer reconhece as novas evidências (fase III) e informa que o tratamento **não está disponível no Hemorio (unidade SUS)** apesar de o paciente estar internado lá, mas destaca ser responsabilidade da unidade oncológica prover integralmente o tratamento oncológico do paciente ⁸³ ⁸⁴. E conclui que venetoclax tem registro na Anvisa e PMVG definido ¹¹ ⁶⁸, sugerindo que se for deferido judicialmente, deve-se usar o PMVG como teto de preço. Não encontramos nesse parecer uma oposição técnica – parece mais informativo, tendendo a neutral. - **NATJUS-SP:** possivelmente semelhantes; uma nota de 2021 do TJSP citou que a combinação é eficaz mas não disponível no SUS, recomendando avaliar alternativas (no caso, a paciente já usara catarabina sem sucesso).

Em geral, os NATJUS atualizados tendem a reconhecer a eficácia do regime, mas alguns ainda ponderam o alto custo e falta de incorporação. Com as diretrizes do CNJ pós-2024, os magistrados **devem enfrentar explicitamente** o parecer NATJUS: se for desfavorável, justificar a discordância; se favorável, pode amparar a decisão. No nosso caso, é provável que um NATJUS atualizado saia **favorável com ressalvas (eficácia comprovada, porém alto custo e ausência de incorporação)**, recomendando delimitar uso ao estritamente necessário.

6.4 Direito Sanitário e Normas do SUS: - **Princípio da Integralidade (CF art.198):** o SUS deve prover assistência terapêutica integral, inclusive medicamentos, principalmente em doenças graves e sem alternativas. Este princípio fundamenta muitas decisões pro paciente, mas precisa ser balanceado pela **reserva do possível e ordem de prioridades**. - **Lei 12.401/2011 e Decreto 7.508/2011:** estabelecem que a incorporação de tecnologias é prerrogativa do MS via Conitec, e que medicamentos não incorporados não devem ser disponibilizados rotineiramente. Entretanto, a via judicial vem como exceção quando se configura omissão ou situação excepcional – aqui justificável pelas evidências surgidas após a decisão administrativa e pela urgência médica. - **Protocolos clínicos e diretrizes (PCDT):** O de LMA (Portaria SCTIE 705/2014) não contempla esse tratamento ¹⁸ ⁵⁴, mas não proíbe explicitamente. O médico do caso seguiu diretrizes internacionais atualizadas em vez do PCDT defasado, o que é compreensível. Legalmente, um uso off-label ou fora de PCDT exige justificativa – presente via laudo e evidências citadas.

6.5 Risco de Precedente e Mitigação: Uma preocupação jurídica é: deferir esse fornecimento pode abrir margem para demandas similares. Estimando potencial de 2-3 mil pacientes em cenário nacional, isso pode sobrecarregar o orçamento se feito caso a caso. A jurisprudência recente tem se preocupado em **evitar decisões isoladas que afrontem escolhas alocativas coletivas**. Contudo, os critérios do STF servem para filtrar casos sem fundamento; neste, como os critérios são cumpridos, a decisão tende a ser “meritória” pro paciente. Para mitigar, o juiz poderia: - **Determinar comunicação à Conitec:** para reavaliar a tecnologia com urgência (já há essa previsão em recomendações CNJ – juízes oficiarem o MS quando concedem medicamento novo). Isso alinha a solução individual com eventual solução coletiva futura (incorporação formal). - **Limitar a duração da tutela:** ex.: fornecer por 6 meses e reavaliar

resposta. Se paciente não atingir nenhuma resposta hematológica ao cabo de 3-4 ciclos, poderia se suspender o fornecimento (pois a probabilidade de benefício cai drasticamente; isso também é recomendado clinicamente). Essa condição pode ser inserida na decisão para racionalizar o uso. - **Exigir cumprimento do protocolo médico e monitoramento NATJUS:** vincular a continuidade do fornecimento ao envio de relatórios médicos periódicos demonstrando eficácia e tolerabilidade no caso concreto, sob pena de revisão da ordem.

Em síntese, a **análise jurídica favorece a concessão** dado o preenchimento dos critérios fixados pelo STF. A União deve ser condenada ao fornecimento, preferencialmente via inclusão do paciente em programa de atendimento de alta complexidade oncológica.

7. Equidade, Ética e Priorização no SUS

7.1 Impacto na Equidade: A não disponibilização desse tratamento no SUS gera uma clara inequidade: pacientes com plano de saúde ou recursos próprios têm acesso a uma terapia que **aumenta sobrevida substancialmente**, enquanto pacientes do SUS ficam restritos a cuidados menos eficazes, em afronta ao princípio da **universalidade e igualdade de acesso**. Atualmente, **pacientes do setor suplementar já usufruem** do venetoclax (por força de cobertura obrigatória pela ANS desde 2021) ^{29 30}. A manutenção dessa disparidade implicaria que a chance de sobreviver à LMA no Brasil depende da condição socioeconômica – o oposto da equidade. Além disso, dentro do SUS, há potencial desigualdade regional: alguns estados mais ricos via judicialização/recursos próprios podem custear, enquanto outros não. Incorporar ou fornecer via Ministério padronizadamente reduziria essas disparidades regionais.

Equidade vertical (priorizar os mais necessitados): Pacientes idosos e frágeis com LMA são intrinsecamente vulneráveis – priorizá-los com um tratamento eficaz está de acordo com equidade vertical, pois aloca recursos a quem tem maior risco de morte sem intervenção. **Equidade horizontal** (mesma situação = mesmo tratamento): atualmente não se cumpre, pois pacientes na mesma condição não recebem o mesmo tratamento – alguns conseguem via liminar, outros não. Ao se estabelecer uma política pública (incorporação) ou jurisprudência consolidada, unifica-se o cuidado.

7.2 Critérios de Priorização (utilidade e justiça distributiva): - **Gravidade:** LMA em idosos é doença de altíssima letalidade em curto prazo. Prioridade alta sob critério de ameaça à vida iminente. - **Benefício clínico:** O ganho absoluto de ~5 meses de mediana de sobrevida e 38% a mais de remissões completas ^{4 36}, embora não seja cura, é significativo. Em termos de saúde pública, é um avanço comparável, por ex., ao imatinibe na LMC em seu contexto (que transformou um cenário fatal em crônico – aqui não tão dramático, mas ainda importante). O **benefício incremental** sobre a melhor alternativa atual (LDAC) é substancial: hazard ratio ~0,66 significa redução de 34% no risco de morte ^{4 5}. Poucas intervenções oncológicas para idosos mostram esse nível de efeito, então merece priorização relativamente alta dentre novas tecnologias. - **Tamanho da população:** Estimada relativamente pequena (no contexto do SUS), talvez alguns milhares anuais, o que encaixa na definição de “doença rara” usada para políticas especiais? (LMA não é ultra-rara, mas a subpopulação “LMA idoso inelegível” sim é limitada). Isso sugere que, embora o custo por paciente seja elevado, o **impacto orçamentário total** pode ser gerenciável se bem planejado. - **Custos e outros tratamentos não atendidos:** Com R\$500 milhões poderia-se tratar X pacientes de LMA vs. talvez investir em outros tratamentos. Entretanto, atualmente não há outra tecnologia concorrente para esses pacientes; ou seja, alocar recursos a eles não priva outro grupo com a mesma indicação, pois eles não têm opção. A discussão seria se esses recursos seriam mais bem usados em, por exemplo, prevenção ou tratamentos de outras doenças. Contudo, do ponto de vista constitucional, não cabe ao Judiciário fazer análise macroalocativa – isso é papel da Conitec e gestores. Aqui avaliamos que, dado o montante e a

gravidade, há razoabilidade em destinar uma fração pequena do orçamento global a essa terapia potencialmente salvadora para centenas de pessoas ao ano.

Considerações éticas: - **Autonomia e Beneficência:** O paciente deseja e o médico prescreve a terapia considerada novo padrão, baseados em evidências, buscando o melhor benefício – respeitar essa autonomia clínica e do paciente (de querer lutar pela vida) atende ao princípio da beneficência. - **Não Maleficência:** O tratamento traz efeitos adversos graves, mas a alternativa de não tratar é praticamente sentença de morte rápida. Éticamente, negar com base no risco seria discutível, já que a maleficência maior recai em não oferecer chance alguma. O importante é comunicar riscos e garantir consentimento esclarecido. O paciente deve ser informado – e presumimos que foi – sobre os potenciais eventos adversos sérios e inclusive risco de óbito com o tratamento, comparado ao prognóstico sem ele. - **Justiça:** Distribuição justa de recursos é o dilema central. Gastar ~meio milhão por paciente idoso com leucemia – é justificável quando faltam recursos para outras áreas? Essa é a pergunta de justiça distributiva. Pelo princípio da dignidade humana e do direito à vida, há forte apelo em favorecer quem está em condição clínica extrema. Entretanto, sustentar esse gasto a longo prazo precisa de planejamento (por isso recomendam-se negociações de preço e avaliações periódicas). A ética da equidade nos impõe não abandonar esse grupo só porque é custoso; em vez disso, buscar formas de viabilizar a custo menor ou salvaguardas (talvez limite de ciclos se ineficaz). - **Transparência e participação:** Decisões de incorporação devem envolver sociedade; já houve consulta pública em 2020. Se for reavaliado, pacientes e familiares certamente apoiariam a incorporação, como expressaram nos comentários da CP (dados qualitativos apontaram pedidos emocionados pela aprovação). Ou seja, há **demandas social legítima**.

Sustentabilidade: É preocupação real: um precedente pode acarretar outras ações para medicamentos semelhantes. Hoje venetoclax é caso forte; amanhã outros regimes caros virão (ex.: imunoterapias em câncer). O **SUS deve desenvolver critérios transparentes** para essas decisões. O STF forneceu alguns (evidência alta, etc.). Neste caso, todos os critérios objetivos estão a favor do paciente. Assim, éticamente, negar com base apenas em custo poderia ser visto como discriminatório contra idosos com câncer. Em vez disso, deve-se pressionar por políticas públicas (ex.: um programa federal de atenção aos idosos com hemopatias, com orçamento dedicado – semelhante ao que se fez com doenças raras, etc.).

Em conclusão, a **equidade e a justiça social pendem a favor do fornecimento** – desde que se faça de maneira planejada para não comprometer a sustentabilidade de todo o sistema. Considerando que o número de beneficiados é relativamente pequeno mas a melhoria é concreta e a vida deles está em jogo, a priorização desse tratamento se justifica no rol das ações de alta complexidade do SUS.

8. Recomendações Finais Integradas

8.1 Posição Final: Recomenda-se **FORNECIMENTO PELO SUS, COM CONDIÇÕES ESTRITAS:** O tratamento **azacitidina + venetoclax** deve ser disponibilizado **somente para pacientes adultos com LMA de novo ou secundária recém-diagnosticada, que não sejam candidatos a quimioterapia curativa intensiva**, conforme avaliação médica criteriosa. A provisão deve ocorrer via **política pública específica (incorporação no Componente Especializado – Grupo 1A)** ou, na ausência desta, por **determinação judicial excepcional**, dado cumprimento dos requisitos legais (Tema 6).

A recomendação baseia-se na **robusta eficácia demonstrada** ⁴ ³⁶, **na inexistência de alternativa terapêutica efetiva no SUS e na proteção do direito à vida/saúde**, superando a análise negativa original da Conitec que estava fundada em evidências desatualizadas ⁴¹ ¹⁰. Contudo, esta é uma

recomendação **condicionada**: o fornecimento deve vir acompanhado de mecanismos de controle de uso e gastos, para garantir resultado clínico e sustentabilidade.

8.2 Critérios Específicos de Elegibilidade e Uso:

- **População-alvo (Inclusão):** Pacientes com **diagnóstico confirmado de LMA** (CID C92.0) – por exame de medula óssea – **com idade ≥60 anos** (ou <60 com comorbidades severas) **que apresentem**:
- **Status funcional comprometido ou comorbidades** que elevem o risco de mortalidade com quimioterapia intensiva (por exemplo, índice de comorbidade de Charlson alto, Escala de Fragilidade geriátrica ≥3, insuficiência cardíaca grave, etc.), **tornando-os inelegíveis ao 7+3** – isso deve ser justificado no laudo.
- **Sem tratamento curativo alternativo disponível:** i.e., não elegíveis a transplante de medula imediatamente (por critérios de idade/saúde).
- **LMA de qualquer subtipo exceto promielocítica (M3):** APL tem tratamento específico (ATRA + ATO) já padronizado no SUS, portanto esses casos não entram.
- **Consulta oncológica em centro especializado (CACON/UNACON):** O paciente deve estar vinculado a um serviço habilitado em oncologia do SUS, que irá prescrever e acompanhar o tratamento (isso garante capacidade de manejo).
- **Exclusão:** Pacientes elegíveis a quimioterapia intensiva **NÃO devem receber venetoclax+azacitidina como 1ª linha**, pois a intenção curativa com 7+3/transplante permanece padrão. Também se exclui pacientes com **infecções ativas não controladas** no momento inicial (devem tratar infecção antes). Outra exclusão: hipersensibilidade grave prévia a algum dos agentes.
- **Condições de fornecimento:**
- **Prescrição por oncologista/hematologista do SUS:** idealmente dois especialistas concordando (como ocorre com medicações CEAF de alto custo, exige-se formulário LME e aval de segunda avaliação técnica).
- **Termo de consentimento informado:** O paciente/família devem assinar documento esclarecendo os benefícios esperados e riscos (neutropenia, infecção, etc.), e ciência de que se trata de tratamento off-label (no caso da azacitidina) e não padronizado, podendo ser suspenso se ineficaz.
- **Uso conforme Protocolo Clínico a ser instituído:** Doses: azacitidina 75 mg/m² SC dias 1–7 de cada ciclo (28 dias); venetoclax iniciar 100 mg Dia 1, 200 mg Dia 2, 400 mg Dia 3 e seguir 400 mg/dia até Dia 28 (ou Dia 21 se ajuste por citopenia). Suspender temporariamente venetoclax em caso de neutropenia profunda prolongada até recuperação, etc., seguindo boas práticas ⁸⁵ ⁵².
- **Critério de continuidade:** Avaliação de resposta após **2 ciclos** completos. Se não houver ao menos remissão parcial ou redução significativa de blasts, reconsiderar a continuidade (pois chance de sucesso é pequena além do 3º ciclo se não respondeu). Esse critério evita prolongar tratamento custoso em quem não está respondendo – em linha com abordagens de *stop rule*.
- **Duração máxima:** Não estipulada fixa – enquanto houver benefício (remissão mantida ou doença estável com qualidade de vida) e toxicidades manejáveis. Muitos pacientes conseguem 12–24 meses; se recidivar a doença, o tratamento pode ser descontinuado.
- **Monitoramento obrigatório:** O centro prescritor deve enviar relatórios trimestrais à Secretaria de Saúde/Justiça (conforme caso) informando: contagem de blasts na medula, toxicidades grau

3/4 ocorridas, número de hospitalizações, status atual (em remissão, resposta parcial, refratário, óbito). Isso promove transparência e permite avaliação de efetividade real no SUS.

8.3 Estratégia de Fornecimento e Aquisição: - **Componente da Assistência Farmacêutica:** Recomenda-se inclusão no **Componente Especializado (CEAF)**, Grupo 1A (financiamento federal). Alternativamente, até formalizar incorporação, as Secretarias Estaduais podem fornecer via componente excepcional judicial (muitas já incluem venetoclax em suas listas de excepcionais para cumprimento de decisões). Em qualquer caso, a compra deve ser consolidada por lote nacional. - **Aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde:** O MS deve assumir a compra de venetoclax, distribuindo aos estados conforme demanda aprovada. Isso garante poder de negociação e distribuição equitativa. A azacitidina já existe no Componente Especializado estadual (Grupo 1B para SMD); pode-se ampliar seu uso para LMA via nota técnica, com estados fornecendo e sendo resarcidos em tabela (ou o MS incluindo no kit). - **Preço de Referência: Não pagar acima do PMVG (R\$37,4 mil/ciclo)** ^{11 68}. Buscar formalizar um acordo de confidencialidade com o fornecedor para desconto progressivo dependendo do volume ou sucesso terapêutico (ex.: *payment by result* – se o paciente não atingir remissão, fornecer ciclo subsequente gratuito, etc.). Esse alinhamento de incentivo pode melhorar a relação custo-benefício. - **Competência Federativa:** A União (Ministério da Saúde) deve financiar integralmente ou majoritariamente. Os estados atuam operacionalmente (dispensação nos seus CACONs e eventualmente cofinanciamento minoritário caso pactuado). Em termos de execução orçamentária, é recomendável criação de rubrica específica no orçamento da União para oncológicos orais de alto custo não padronizados, para evitar prejudicar outros programas.

- **Fluxo operacional:** Após decisão judicial ou protocolo de incorporação, o paciente seria cadastrado no sistema da Secretaria de Saúde com laudo médico e documentos. A Secretaria estadual encaminha pedido ao MS (via SISMEDEX ou similar); o MS autoriza e fornece o medicamento via seus estoques ou via compra direta emergencial. Enquanto não incorporado formalmente, esse fluxo seguiria a lógica das demandas judiciais de competência federal, com a União sendo açãoada a entregar ao estado solicitante.

8.4 Indicadores e Acompanhamento: - **Clínicos:** taxa de resposta (RC/RCi) no mundo real SUS, sobrevida global a 1 ano dos tratados – comparar com os 28-35% históricos para ver o ganho efetivo obtido; eventos adversos graves incidência (especialmente infecções fatais) para assegurar que está dentro do esperado. - **Gerenciais:** número de pacientes em tratamento ativo, gasto médio por paciente, % de pacientes que descontinuam antes de 3 ciclos (filtro de refratariedade). - **Econômicos:** preço médio de aquisição do venetoclax por ciclo ao longo do tempo (espera-se queda se volume aumenta ou genérico futuramente); custo total anual vs. orçamento autorizado. - **Judicialização:** acompanhar se após eventual incorporação caem as ações judiciais sobre o tema (indicador de resolução da demanda reprimida).

Propõe-se revisitar a política em **2 anos**: caso a Conitec não tenha incorporado formalmente até lá, reavaliar evidências atualizadas (ex.: novos concorrentes como combos com novas drogas, resultados de longo prazo mostrando se cura funcional ocorre ou não), reavaliar preço (podem surgir genéricos do venetoclax em outros mercados a partir de 2030, mas não até 2025).

9. Incertezas e Limitações

9.1 Lacunas nas Evidências: Embora os resultados de fase III sejam robustos, **não sabemos ainda o impacto de longo prazo:** quantos pacientes conseguem sobrevida >3-5 anos (cura operacional)? Provavelmente poucos, mas estudos de seguimento de 4 anos ainda mostram alguma sobrevida tail de ~8% ⁸⁶. Isso sugere possivelmente alguns curados ou vivendo com doença crônica. Precisamos de mais tempo para julgar. Outra incerteza: **resistência ao venetoclax** – ~1/3 dos pacientes não

respondem inicial e muitos respondedores acabam progredindo em 1-2 anos por clones resistentes. Pesquisas estão explorando combinações triplas (venetoclax + azacitidina + novas drogas) para superar resistência ⁸⁷ ⁸⁸. Se novas combinações chegarem a se incorporar, o padrão pode mudar novamente – mas a curto prazo, venetoclax+HMA é o ápice do tratamento “não intensivo”.

9.2 Limitações da Análise Econômica: As estimativas de custo assumem tratamento contínuo por 12 meses, mas alguns pacientes podem parar antes (toxicidade ou morte precoce) – o que reduziria o custo médio por paciente tratado completo. Também assumimos que todos os custos extras seriam cobertos, mas, por exemplo, infecções graves já acontecem hoje com LDAC e também consomem recursos. Ou seja, parte do custo incremental é mitigado pela substituição de custos que a doença geraria de qualquer forma (hospitalizações etc. – embora os estudos sugerem venetoclax aumentou infecções, então custo adicional de internação existe). A análise de impacto orçamentário feita pode superestimar o gasto se a população elegível real for menor do que a teórica (alguns idosos simplesmente não chegam a tratar porque falecem rápido ou têm performance status muito ruim para qualquer terapia). Portanto, há incerteza no denominador de pacientes: isso deve ser monitorado real-time para ajustar projeções.

9.3 Dependência de Infraestrutura: Destaca-se que os resultados de eficácia dependem de suporte intensivo, como mencionado. Se tentar aplicar esse regime em locais sem UTI ou sem acesso rápido a antibióticos de amplo espectro, os desfechos podem ser piores (mais mortes por complicações). Então a recomendação supõe que o tratamento será centralizado em unidades habilitadas e capacitadas. Caso contrário, o benefício visto pode não se replicar no SUS e poderíamos estar investindo sem retorno clínico adequado – um risco de efetividade.

9.4 Perspectivas futuras: Há **pesquisas em andamento** de novas combinações (venetoclax + novas moléculas como FLT3 inibidores, anticorpos, menin inhibitors etc.). Se uma delas mostrar ganho enorme, a avaliação do venetoclax isolado pode mudar (ex: adicionar um terceiro agente pode virar novo padrão). Mas isso está em fase inicial. Por ora, venetoclax+azacitidina permanece a referência.

Em resumo, **as incertezas residuais não comprometem a conclusão** de que este é o melhor tratamento disponível para o perfil em questão. A principal incógnita é econômica (como acomodar o custo), mas isso é uma decisão de política macro. Do ponto de vista técnico-científico e ético, a recomendação de fornecer é sólida neste momento.

10. Conclusão Executiva

O presente caso representa o dilema clássico da incorporação de tecnologia inovadora e cara no SUS. Analisando **benefícios, riscos e custos**: - **Benefício clínico comprovado:** Venetoclax + azacitidina aumentou significativamente a chance de remissão e prolongou a vida de pacientes idosos com LMA, que antes praticamente não tinham esperança de resposta ⁴ ³⁶. Não fornecer implica condenar o paciente a tratamento subótimo e expectativa de vida muito curta. Logo, **impacto para o paciente: extremamente positivo** (potencial ganho de meses a anos de vida de qualidade razoável). - **Riscos e manejo:** O regime traz toxicidades importantes (principalmente infecções graves), mas essas são manejáveis em centro especializado. O risco é aceitável frente ao prognóstico mortal da doença. O **monitoramento rigoroso e critérios de suspensão mitigam malefícios**. Portanto, **segurança: gerenciável** dentro de protocolos, necessitando investimento em suporte (transfusões, etc., já disponíveis nas unidades oncológicas). - **Custos e sustentabilidade:** O custo do medicamento, na casa de **R\$500 mil/paciente/ano**, é muito alto isoladamente e **não é custo-efetivo pelo padrão usual** ⁶⁰. Entretanto, o número de pacientes elegíveis é limitado, e estratégias de negociação podem reduzir o impacto. A União arcaria com ~R\$300 milhões anuais num cenário de ampla oferta – menos de 0,5% do

orçamento federal da saúde, valor significativo mas não inviável se considerado prioritário. Ademais, a justiça social demanda avaliar o custo por ano de vida ganho não apenas sob ótica econômica, mas também sob ótica de equidade – salvar vidas de uma doença letal pode justificar exceder limiares estritamente financeiros. **Economia potencial** existe via desconto comercial, e a incorporação formal permitiria planejamento orçamentário (melhor que pagarmos a conta via decisões judiciais pulverizadas, sem negociação de preço). - **Princípios do SUS:** Universalidade e integralidade apoiam o fornecimento – todos os cidadãos deveriam ter acesso ao melhor tratamento disponível para sua condição, dentro do possível científico. A modulação do STF impôs critério científico e não econômico para medicamentos não incorporados (exigiu evidência alta, não exigiu análise de custo na decisão judicial, embora implicitamente haja o crivo da razoabilidade). Aqui temos evidência alta. **Equidade** reforça essa oferta para uma população vulnerável. - **Administração e competência:** O fornecimento deve ser centralizado e planejado, preferencialmente pelo Ministério da Saúde, para garantir equidade nacional e economia de escala. Entes estaduais isoladamente teriam dificuldade. A decisão judicial ideal seria direcionada à União custear e operacionalizar via seus mecanismos (ex: fornecimento pelo SUS-Hospitalar ou CEAF). - **Recomenda-se condicionar** o fornecimento ao cumprimento de protocolo e monitoramento, para assegurar que só permanece em tratamento quem está de fato beneficiando – assim respeitamos também a responsabilidade no uso de recursos públicos. - **Perspectiva judicial:** Atendidas as condicionantes, a decisão de fornecer seria consistente com a jurisprudência recente de permitir exceções quando evidenciado o *standard of care* mundial não disponível no SUS por questões burocrático-econômicas. O Estado, ao ser compelido a fornecer, deve em paralelo buscar soluções coletivas (reincorporação via Conitec) para não ficar refém de litígios.

Mensagem final: Do ponto de vista técnico-científico e jurídico-sanitário, **deve-se assegurar o acesso ao venetoclax + azacitidina para pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva**, pois isso representa oferecer a esses cidadãos uma chance real de prolongar suas vidas com qualidade, alinhando o SUS às boas práticas internacionais. É uma medida que honra o princípio da integralidade – tratar o paciente com o melhor recurso disponível – e que, com adequado gerenciamento de custos (negociação de preço) e critérios de uso, pode ser absorvida de forma responsável pelo sistema. Em suma, **recomenda-se o fornecimento imediato via decisão judicial (diante da urgência individual), associado ao estímulo para que a política pública incorpore essa tecnologia**, garantindo, assim, equidade e eficiência no cuidado oncológico.

Referências Selecionadas:

1. Conitec – *Relatório de Recomendação Preliminar n.º 205/2020: Uso de venetoclax + azacitidina na LMA inelegível*. Março/2020. 56 57
2. DiNardo CD et al. *Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia*. NEJM 383(7):617-629, 2020. Resultados principais do estudo VIALE-A (fase III). 4 89
3. NATJus – Parecer Técnico nº 1523/2023 – TRF2 (RJ): Venetoclax para LMA inelegível. Oct/2023. (Analisa registro Anvisa, Conitec e competência federativa) 11 68
4. NCODA Guidance. *Venetoclax for the Treatment of AML*. Atualizado em 30/08/2023. (Sumário de eficácia VIALE-A e manejo de toxicidades) 5 6
5. STF – RE 855178/SE (Tema 6 da Repercussão Geral). **Julgado em 2021 (modulado em 2024)**. (Critérios para medicamentos não incorporados – necessidade de evidências científicas de alto nível, etc.) 8 10

6. Tabela CMED/Anvisa – Lista de preços de medicamentos (PMC/PMVG). **Conferência em Out/2023.** (Preço venetoclax 100mg: PF R\$47.682,97; PMVG 0% R\$37.416,83) 11 68
7. Portaria SCTIE/MS nº 705/2014 – *PCDT da LMA do Adulto.* Brasília: MS, 2014. (Não inclui venetoclax; padroniza 7+3 e LDAC) 18 19
8. TJMG – NATJus Nota Técnica nº 1735/2020. (Caso LMA 71 anos – citando Conitec 2020 e perspectiva de evidências futuras) 82 42
9. Abrale – Comunicado AbbVie 06/04/2020. *Venclexta combinação com azacitidina apresenta resultados positivos (VIALE-A).* (Menciona aprovação Anvisa 2019 para LMA inelegível) 2 3
10. NICE (UK) – TA767 *Venetoclax with azacitidine for untreated AML where intensive chemo unsuitable.* Londres: NICE, Abril 2022. (Recomenda uso no NHS mediante acordo comercial).

(As referências acima englobam fontes científicas, pareceres técnicos e normativas legais relevantes citadas ao longo do texto, garantindo rastreabilidade das informações apresentadas.)

1 12 15 16 17 20 21 22 25 26 27 28 33 37 38 56 57 58 59 60 61 62 69 70 71 72 73 78 79

80 81 gov.br

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_venetoclax_azacitidina_leucemiamieloide_cp_17_2020.pdf

2 3 23 24 31 AbbVie Anuncia Resultados Positivos De Estudo De Fase 3 De VENCLEXTA® (Venetoclax) Em Combinação Com Azacitidina Em Pacientes Com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) - Abrale

<https://abrale.org.br/noticias/abbvie-anuncia-resultados-positivos-de-estudo-de-fase-3-de-venclexta-venetoclax-em-combinacao-com-azacitidina-em-pacientes-com-leucemia-mieloide-aguda-lma/>

4 5 6 32 34 35 36 39 40 46 47 48 49 50 51 52 53 85 89 Venetoclax (Venclexta®) for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia

https://www.ncoda.org/wp-content/uploads/2025/03/Venetoclax-Venclexta%C2%AE-for-the-Treatment-of-Acute-Myeloid-Leukemia_PQI_NCDA.pdf

7 Address Line One

<https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-com2/br/documents/BU22-VENCLEXTA-VPS.pdf>

8 9 10 11 13 14 18 19 41 54 55 68 83 84 pt_xxxx_2023_1930_venetoclax_lma

<https://static.trf2.jus.br/nas-internet/documento/comite-estadual-saude/pareceres/2023/parecer-1523-2023.pdf>

29 30 [PDF] tribunal de justiça de são paulo - secretaria de gestão de pessoas

https://www.trf3.jus.br/documentos/natjus/notas_tecnicas/NT_3192_2025_Venetoclax_e_A_06-06-2025.pdf

42 43 82 bd-login.tjmg.jus.br

<https://bd-login.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/11188/1/NT%201735.pdf>

44 45 Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in ...

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38343151/>

63 64 FDA grants regular approval to venetoclax in combination for ...

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-venetoclax-combination-unreated-acute-myeloid-leukemia>

65 67 Real-world outcomes of newly diagnosed AML treated with ...

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2950328024000177>

66 88 Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naive ...

<https://ashpublications.org/blood/article/144/21/2211/517355/Genetic-risk-stratification-and-outcomes-among>

74 75 compras.es.gov.br

<https://compras.es.gov.br/Media/sitecompras/Documentos/Atas%20SESA/3%20-20ATAS%20REGISTRO%20DE%20PRE%C3%87OS%20SESA%20-%20PARTE%20III/ATA%200713-2024%20-%20VENETOCLAX%20100MG%20-%20COMPRIMIDO%20-%20VENC.%2022.08.2025.pdf>

76 77 Venclexta 100mg (Venetoclax) 120cp - Saúde Farma

<https://saudefarmamedicamentos.com.br/venclexta-100mg-venetoclax-120cp>

86 Trial in Progress: A Multicenter, Open Label, Randomized, Phase 2 ...

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497124088529>

87 Azacitidine, Venetoclax, and Revumenib for Newly Diagnosed ...

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-25-00914>