

# **Relatório de Análise Integrada: Fornecimento de Azacitidina em Combinação com Venetoclax para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) no Âmbito do SUS**

## **SUMÁRIO EXECUTIVO**

Parâmetro	Análise e Recomendação
<b>Recomendação Principal</b>	<b>Fornecer com restrições específicas.</b> A terapia combinada de Azacitidina e Venetoclax é tecnicamente recomendável para o paciente em questão e para a população-alvo definida, condicionada ao estrito cumprimento dos requisitos processuais e materiais estabelecidos pelo STF (Tema 6), à aquisição dos medicamentos por preços otimizados conforme identificados neste relatório, e ao monitoramento rigoroso do paciente.
<b>Marco Temporal</b>	Processo ajuizado em 25/07/2025. Aplicação integral das regras pós-modulação do STF de setembro de 2024, com exigência de evidências científicas de alto nível.
<b>Requisitos Processuais</b>	Laudo médico do SUS (HUWC) e hipossuficiência a serem verificados nos autos. Necessária comprovação de prévia solicitação administrativa.
<b>Status Regulatório</b>	<b>Registrado na ANVISA.</b> Ambos os medicamentos possuem registro ativo. A indicação para LMA em pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva é <b>on-label</b> (aprovada em bula) para a combinação.

<b>Status de Incorporação</b>	<b>Não incorporado ao SUS.</b> A CONITEC emitiu parecer preliminar desfavorável em março de 2020, com base em evidências e análises econômicas hoje consideradas materialmente desatualizadas.
<b>Nível de Evidência Científica</b>	<b>GRADE: Alta.</b> A recomendação se baseia no ensaio clínico randomizado de fase III, VIALE-A, publicado no <i>New England Journal of Medicine</i> , que demonstra benefício clínico e estatisticamente significativo em sobrevida global. A evidência atende plenamente aos critérios do Tema 6 do STF.
<b>População Elegível</b>	Pacientes adultos com diagnóstico recente de Leucemia Mieloide Aguda (CID-10: C92.0) que são considerados inelegíveis para quimioterapia de indução intensiva (esquema 7+3) devido à idade ( $\geq 75$ anos) ou à presença de comorbidades significativas, e que não tenham recebido tratamento prévio para LMA.
<b>Preço de Referência Recomendado</b>	<b>Azacitidina 100mg:</b> R\$ 88,77 por frasco-ampola. <b>Venetoclax 100mg:</b> R\$ 317,88 por comprimido. Preços baseados nos menores valores identificados em compras públicas recentes, que demonstram massiva economia potencial.
<b>Competência Administrativa</b>	<b>União (100%).</b> O custo anual do tratamento, mesmo com os preços otimizados (R\$ 480.540,67), supera o limiar de 210 salários mínimos estabelecido pelo STF, definindo a responsabilidade financeira integral da União e a competência da Justiça Federal.
<b>Impacto Orçamentário Anual Estimado</b>	<b>R\$ 480.540,67 por paciente/ano</b> (usando preço recomendado). Este valor é substancialmente inferior ao que resultaria do uso de preços de tabela (PMVG) ou do preço proposto à CONITEC em 2020.
<b>Economia Potencial</b>	A utilização dos preços de referência recomendados em vez dos preços máximos permitidos (PMVG) ou de preços médios de mercado representa uma economia potencial de centenas de milhares de reais por paciente/ano para o SUS.

<b>Grau de Certeza da Recomendação</b>	<b>Forte.</b> A recomendação é robustamente amparada por evidências científicas de alta qualidade que superam a análise desatualizada da CONITEC e se alinham perfeitamente aos critérios jurisprudenciais do STF.
<b>Principais Condicionantes</b>	1. Cumprimento dos requisitos processuais (hipossuficiência, pedido administrativo). 2. Aquisição pelos preços de referência. 3. Monitoramento clínico rigoroso para manejo de toxicidades (neutropenia febril). 4. Oficiamento à CONITEC para reavaliação da tecnologia à luz das novas evidências e preços.

## FASE 1: CARACTERIZAÇÃO COMPLETA DO MEDICAMENTO E CONTEXTO CLÍNICO BRASILEIRO

### 1.1 Caracterização Detalhada dos Medicamentos e da Terapia Combinada

A análise recai sobre a terapia combinada de dois fármacos com mecanismos de ação distintos e sinérgicos: Azacitidina e Venetoclax.

#### 1.1.1 Azacitidina

- **Princípio Ativo e Classe Terapêutica:** A Azacitidina é um agente antineoplásico classificado como análogo da pirimidina, pertencente à classe dos agentes hipometilantes. Seu código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) é L01BC07.<sup>1</sup>
- **Mecanismo de Ação:** O fármaco exerce seus efeitos por uma dupla ação. Primeiramente, em baixas concentrações, incorpora-se ao DNA e inibe a enzima DNA metiltransferase, causando hipometilação do DNA. Este processo pode reativar a expressão de genes supressores de tumor que foram silenciados epigeneticamente, restaurando mecanismos de controle do ciclo celular e diferenciação. Secundariamente, em concentrações mais altas, incorpora-se ao RNA e interfere na síntese de proteínas, exercendo um efeito citotóxico direto sobre células em rápida proliferação, como as células leucêmicas.<sup>2</sup>

- **Apresentação Padrão:** É comercializada como pó liofilizado para suspensão injetável, em frascos-ampola contendo 100 mg, para administração primariamente por via subcutânea.<sup>4</sup>

### 1.1.2 Venetoclax

- **Princípio Ativo e Nome Comercial:** O Venetoclax, comercializado sob o nome Venclexta®, é um inibidor seletivo da proteína B-cell lymphoma 2 (BCL-2), uma molécula chave na regulação da apoptose (morte celular programada). Seu código ATC é L01XX52.<sup>6</sup>
- **Mecanismo de Ação:** A proteína BCL-2 é frequentemente superexpressa em células de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), funcionando como um fator de sobrevivência que impede a morte celular. O Venetoclax liga-se diretamente à BCL-2, liberando proteínas pró-apoptóticas (como BIM) que estavam sequestradas. Essa liberação desencadeia a cascata de caspases, restaurando o processo de apoptose e levando à morte seletiva das células leucêmicas que dependem da BCL-2 para sobreviver.<sup>7</sup>
- **Apresentação Padrão:** Disponível em comprimidos revestidos de 10 mg, 50 mg e 100 mg para administração oral.<sup>10</sup>

### 1.1.3 Base Fisiopatológica da Terapia Combinada

A combinação de Azacitidina e Venetoclax não é meramente aditiva, mas sinérgica. Estudos pré-clínicos demonstram que a Azacitidina, além de seus efeitos próprios, modula o ambiente intracelular de forma a "preparar" as células leucêmicas para a ação do Venetoclax. Especificamente, a Azacitidina pode diminuir os níveis de MCL-1, outra proteína anti-apoptótica que confere resistência ao Venetoclax, e induzir a expressão de proteínas pró-apoptóticas como NOXA e PUMA. Esse preparo (ou "priming") torna as células cancerígenas significativamente mais vulneráveis à inibição da BCL-2 pelo Venetoclax, resultando em uma eficácia antileucêmica muito superior à de qualquer um dos agentes utilizados isoladamente.<sup>1</sup>

## 1.2 Contexto Clínico e Epidemiológico da LMA no Brasil

A Leucemia Mieloide Aguda (CID-10: C92.0) é uma neoplasia hematológica de alta agressividade, definida pela proliferação descontrolada de blastos mieloides na medula óssea. Este processo maligno leva à supressão da produção de células sanguíneas normais, resultando em um quadro clínico grave de insuficiência medular: anemia (fadiga, palidez), neutropenia (infecções recorrentes e graves) e plaquetopenia (sangramentos espontâneos ou de difícil controle). Sem tratamento, a LMA é rapidamente fatal.<sup>6</sup>

A LMA é a forma mais comum de leucemia aguda em adultos, e sua incidência aumenta acentuadamente com a idade, com uma idade mediana ao diagnóstico de 68 anos.<sup>13</sup> Isso cria um desafio terapêutico significativo, pois uma grande proporção de pacientes é considerada inelegível ("unfit") para o tratamento curativo padrão, a quimioterapia de indução intensiva (esquema "7+3", com daunorrubicina e citarabina). A inelegibilidade é determinada não apenas pela idade cronológica (frequentemente  $\geq 75$  anos), mas também pela presença de comorbidades importantes (cardíacas, pulmonares, renais) ou por um baixo status de performance (fragilidade), que aumentam drasticamente o risco de mortalidade relacionada ao tratamento.<sup>3</sup>

O paciente do caso em tela, com 69 anos e avaliado como "pré-frágil", enquadra-se precisamente nesta população "unfit", para a qual o prognóstico com as terapias convencionais disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) é historicamente desfavorável.<sup>12</sup>

### **1.3 Mapeamento do Arsenal Terapêutico Atual no SUS e Identificação da Lacuna Assistencial**

O financiamento do tratamento oncológico no SUS ocorre por meio de Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade (APACs), que remuneram os hospitais habilitados (CACONs ou UNACONs, como o Hospital Universitário Walter Cantídio) por procedimentos, e não por medicamentos específicos. A responsabilidade pela aquisição e fornecimento dos fármacos antineoplásicos recai sobre essas unidades hospitalares, que devem gerir os recursos recebidos.<sup>6</sup>

Para o subgrupo de pacientes com LMA recém-diagnosticada e inelegíveis para quimioterapia intensiva, o arsenal terapêutico padronizado e disponível no SUS é limitado e de baixa eficácia. As principais opções são:

1. **Quimioterapia de baixa intensidade com Citarabina em baixas doses (LDAC):** Considerada a terapia de referência, mas com resultados modestos. O estudo VIALE-C, que comparou Venetoclax + LDAC versus Placebo + LDAC, mostrou que a sobrevida global mediana com LDAC isoladamente foi de apenas 4,1 meses.<sup>18</sup>
2. **Agentes hipometilantes em monoterapia (Azacitidina ou Decitabina):** Embora representem uma opção, sua eficácia como monoterapia é limitada, com taxas de remissão inferiores a 30% e sobrevida mediana inferior a um ano.<sup>12</sup>
3. **Cuidados de Suporte:** Incluem transfusões de sangue e plaquetas, e tratamento de infecções, mas não alteram o curso da doença.

A disparidade entre os resultados modestos oferecidos por estas terapias e a necessidade de tratamentos mais eficazes para a população "unfit" configura uma **lacuna assistencial crítica e bem documentada no SUS**. Pacientes como o autor do caso enfrentam um prognóstico reservado com as opções atualmente financiadas pelo sistema público.

### **1.4 Posicionamento Terapêutico Proposto para a Terapia Combinada**

A combinação de Azacitidina e Venetoclax não é proposta como uma terapia de resgate ou de segunda linha, mas sim como um **tratamento de primeira linha** para pacientes adultos com LMA recém-diagnosticada que são inelegíveis para a quimioterapia intensiva. Seu objetivo é substituir o padrão de cuidado atual de menor eficácia (principalmente a Citarabina em baixas doses), posicionando-se como uma opção terapêutica superior, capaz de oferecer maiores taxas de remissão, maior sobrevida e melhor qualidade de vida para esta população vulnerável. A solicitação médica para o caso em análise, portanto, não reflete uma preferência arbitrária, mas uma indicação precisa e alinhada com as evidências científicas mais atuais para preencher a lacuna assistencial existente.

---

## **FASE 2: BUSCA SISTEMÁTICA E AVALIAÇÃO CRÍTICA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

A análise da eficácia e segurança da terapia combinada de Azacitidina e Venetoclax para a população em questão é sustentada por evidências científicas de altíssimo nível, que atendem e superam os rigorosos critérios estabelecidos pelo Supremo Tribunal Federal (STF) no Tema 6 para o fornecimento judicial de medicamentos não incorporados.

### **2.1 Análise Crítica do Estudo Pivotal VIALE-A: A Evidência de Ouro**

A principal fonte de evidência para a terapia é o estudo VIALE-A, cujos resultados foram publicados no *New England Journal of Medicine*.<sup>12</sup> A robustez metodológica deste estudo é o pilar central que sustenta a recomendação de fornecimento.

- **Desenho do Estudo e Qualidade da Evidência:** O VIALE-A é um ensaio clínico de Fase III, multicêntrico, internacional, randomizado (na proporção 2:1), duplo-cego e controlado por placebo. Este desenho metodológico é considerado o padrão-ouro para a avaliação de intervenções terapêuticas, minimizando vieses e permitindo conclusões causais robustas. A qualidade da evidência gerada por este estudo, segundo a classificação GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), é **ALTA**, o que significa que há forte confiança de que o efeito verdadeiro do tratamento está muito próximo da estimativa de efeito observada.<sup>7</sup>
- **População do Estudo:** Foram incluídos 431 pacientes com LMA recém-diagnosticada, inelegíveis para quimioterapia intensiva (idade  $\geq 75$  anos ou com comorbidades significativas). A idade mediana dos participantes foi de 76 anos, o que confere alta aplicabilidade externa (generalização) dos resultados para a população do mundo real e para o caso específico em análise.<sup>20</sup>
- **Intervenção e Comparador:** O estudo comparou a combinação de Azacitidina + Venetoclax (braço de intervenção, n=286) com Azacitidina + Placebo (braço de

controle, n=145). A escolha de um comparador ativo (Azacitidina), que já é uma terapia considerada para esta população, em vez de apenas cuidados de suporte, torna os resultados de superioridade da combinação ainda mais significativos e clinicamente relevantes.<sup>20</sup>

- **Desfecho Primário - Sobrevida Global (SG):** O estudo demonstrou um benefício inequívoco, estatisticamente significativo e clinicamente relevante em sobrevida global para o grupo que recebeu a terapia combinada.
  - **Resultado Principal:** A mediana de sobrevida global foi de **14,7 meses** no grupo Azacitidina-Venetoclax, em comparação com **9,6 meses** no grupo Azacitidina-Placebo.<sup>7</sup>
  - **Redução do Risco de Morte:** O Hazard Ratio (HR) para morte foi de **0,66** (Intervalo de Confiança [IC] 95%: 0,52 a 0,85; p<0,001). Isso se traduz em uma **redução relativa de 34% no risco de morte** para os pacientes tratados com a combinação.<sup>9</sup>
  - **Confirmação em Longo Prazo:** Uma análise final com acompanhamento estendido (mediana de 43,2 meses) não apenas confirmou, mas reforçou o benefício de sobrevida, com um HR de 0,58 (IC 95%: 0,47 a 0,72; p<0,001) e uma taxa de sobrevida em 24 meses de 37,5% para a combinação versus 16,9% para o controle.<sup>23</sup>
- **Desfechos Secundários Chave:** A superioridade da combinação foi consistente em todos os desfechos secundários de eficácia.
  - **Taxa de Remissão Completa (RC):** 36,7% com a combinação versus 17,9% com o controle (p<0,001).<sup>20</sup>
  - **Taxa de Remissão Combinada (RC + RC com recuperação hematológica incompleta - RCi):** Este é um desfecho de grande relevância clínica, pois indica uma resposta profunda da doença. A taxa foi de **66,4%** com a combinação versus 28,3% com o controle (p<0,001).<sup>19</sup>
- **Quantificação do Benefício (NNT):** O Número Necessário para Tratar (NNT) é uma medida intuitiva da eficácia de uma intervenção.
  - **NNT para alcançar 1 RC+RCi adicional:** Calculado como 1/(taxa de evento no grupo de tratamento-taxa de evento no grupo controle), o NNT é  $1/(0,664-0,283)=2,62$ . Isso significa que é necessário tratar apenas **3 pacientes** (arredondado) com a combinação Azacitidina+Venetoclax para que um paciente adicional atinja uma remissão completa (com ou sem recuperação hematológica), em comparação com o tratamento com Azacitidina isolada. Este é um NNT excepcionalmente baixo, indicativo de uma terapia de alta eficácia.

## 2.2 Síntese de Evidências Adicionais

- **Meta-análises e Revisões Sistemáticas:** Múltiplas revisões sistemáticas e meta-análises publicadas após o VIALE-A corroboram seus achados. Elas confirmam de

forma consistente a superioridade da combinação em relação à monoterapia com agentes hipometilantes em termos de taxas de remissão e sobrevida, reforçando a robustez da evidência.<sup>24</sup>

- **Evidências de Mundo Real (RWE):** Uma meta-análise de 19 estudos de mundo real, que refletem a prática clínica cotidiana, reportou uma sobrevida global mediana para a combinação entre 9,4 e 11,5 meses.<sup>27</sup> Embora este valor seja inferior aos 14,7 meses do ensaio clínico — uma atenuação de efeito comumente observada ao transpor dados de um ambiente controlado para uma prática clínica mais heterogênea —, ele ainda se mostra superior à sobrevida de 9,6 meses do braço de controle do VIALE-A e, mais importante, substancialmente superior à sobrevida de 4,1 meses da Citarabina em baixa dose (LDAC), a principal alternativa no SUS.<sup>18</sup>

## 2.3 Perfil de Segurança e Gerenciamento de Riscos

A eficácia superior da combinação vem acompanhada de um perfil de toxicidade gerenciável, mas que exige atenção.

- **Eventos Adversos Hematológicos:** O principal desafio é a maior incidência de citopenias de grau  $\geq 3$  em comparação ao controle, especialmente **neutropenia (42% vs. 29%)** e, consequentemente, **neutropenia febril (42% vs. 19%)**.<sup>20</sup> Outras citopenias como trombocitopenia (45% vs. 38%) também são mais frequentes.
- **Número Necessário para Causar Dano (NNH):** O NNH para um evento adverso grave adicional ajuda a contextualizar o risco.
  - **NNH para 1 caso adicional de neutropenia febril (Grau  $\geq 3$ ):**  
 $1/(0,42-0,19)=4,35$ . Ou seja, para cada 4 a 5 pacientes tratados com a combinação, espera-se um caso adicional de neutropenia febril grave em comparação com o tratamento padrão. Este é um risco significativo, mas considerado manejável no contexto do benefício de sobrevida em uma doença fatal.
- **Gerenciamento de Riscos:**
  - **Infecções:** O risco aumentado de neutropenia exige monitoramento rigoroso com hemogramas frequentes, uso de antibioticoterapia profilática em alguns casos, e uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) para acelerar a recuperação de neutrófilos. O manejo adequado inclui interrupções programadas do Venetoclax para permitir a recuperação da medula óssea.<sup>21</sup>
  - **Síndrome de Lise Tumoral (SLT):** Um risco importante no início do tratamento devido à rápida morte celular. O protocolo do VIALE-A demonstrou que este risco pode ser efetivamente mitigado com um esquema de escalonamento de dose de 3 dias ("ramp-up"), hidratação intravenosa, uso de agentes anti-hiperuricêmicos (como allopurinol ou rasburicase) e monitoramento bioquímico intensivo, preferencialmente em ambiente hospitalar nos primeiros dias. Com essas medidas, a incidência de SLT clínica no estudo foi baixa (1,1%).<sup>12</sup>

## 2.4 Análise Crítica da Adequação aos Critérios do Tema 6 do STF

A nova sistemática jurídica para fornecimento de medicamentos não incorporados, estabelecida pelo STF para processos ajuizados após setembro de 2024, impõe uma barreira probatória elevada e específica. O Tema 6 exige que a eficácia seja comprovada por meio de "**ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises**", excluindo evidências de menor qualidade [Query].

A base de evidências para a combinação de Azacitidina e Venetoclax não apenas atende, mas exemplifica o padrão probatório exigido pela Suprema Corte. O **estudo VIALE-A é um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego e controlado**, a mais alta forma de evidência primária. Sua robustez é corroborada por **múltiplas revisões sistemáticas e meta-análises** que confirmam seus achados. Portanto, a documentação científica disponível cumpre integralmente e com folga o requisito de prova de eficácia do Tema 6 do STF.

A existência de uma prova científica de tal calibre, que demonstra um benefício de sobrevida clinicamente relevante para uma população de pacientes com uma doença fatal e com poucas opções terapêuticas eficazes no SUS, cria um forte fundamento técnico e jurídico para a concessão judicial, superando a ausência de incorporação formal.

Estudo/Ano	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfecho Primário	Resultado	NNT (IC 95%)	Qualidade GRADE	Adequação Tema 6 STF
DiNardo et al., 2020 (VIALE-Azado, ) <sup>20</sup>	Ensaio Clínico Randomizado, Fase III, Duplo-cego	431 (LMA recém-diagnóstico)	Azacitidina + Venetoclax	Azacitidina + Placebo	Sobrevida Global	14,7 vs. 9,6 meses (HR 0,66; p<0,001)	3 (para 1 RC+RCi adicional)	Alta	Adequado

## FASE 3: ANÁLISE REGULATÓRIA PROFUNDA E AVALIAÇÕES DE INCORPORAÇÃO

A avaliação do status regulatório e das decisões de incorporação, tanto no Brasil quanto internacionalmente, é fundamental para contextualizar a demanda e compreender as barreiras administrativas existentes.

### 3.1 Situação Regulatória Nacional (ANVISA)

A análise regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) revela que a terapia solicitada está em plena conformidade com as normas sanitárias brasileiras.

- **Status do Registro:** Tanto a Azacitidina quanto o Venetoclax (Venclexta®) são medicamentos com registro sanitário válido e ativo na ANVISA. A terapia, portanto, não é classificada como experimental.<sup>2</sup>
- **Indicação Aprovada em Bula (Uso On-Label):** A bula profissional do Venetoclax, em sua versão aprovada pela ANVISA em 07 de julho de 2020, inclui de forma explícita a seguinte indicação: "VENCLEXTA® (venetoclax), em combinação com um agente hipometilante... é indicado para pacientes recém-diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico".<sup>10</sup>
- **Conclusão Regulatória:** A solicitação judicial refere-se ao uso *on-label* de medicamentos devidamente registrados no país. Este fato é de suma importância, pois cumpre o requisito primário estabelecido pelos Temas 500 e 6 do STF, que é a existência de registro na ANVISA, eliminando uma das principais e mais intransponíveis barreiras para o fornecimento judicial.

### 3.2 Histórico Completo de Avaliação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) é a instância oficial para avaliar a incorporação de novas tecnologias no sistema público. Sua decisão negativa estabelece uma presunção técnica qualificada contra o fornecimento, que precisa ser analisada e superada.

- **Processo e Decisão:** A CONITEC avaliou a combinação Azacitidina+Venetoclax em 2020, a pedido da empresa farmacêutica AbbVie. O processo culminou no Relatório de Recomendação nº 521, de março de 2020, com um parecer preliminar **desfavorável à incorporação** no SUS. Após essa avaliação inicial, a tecnologia não foi submetida a uma nova análise pela Comissão.<sup>6</sup>
- **Fundamentos da Negativa da CONITEC (Análise de 2020):** A decisão da Comissão baseou-se em três pilares principais, que refletem o estado do conhecimento e as condições de preço da época:
  1. **Insuficiência de Evidências Científicas:** No momento da análise, os resultados do estudo pivotal VIALE-A ainda não haviam sido publicados. A CONITEC baseou sua avaliação em dados de estudos de fase Ib, não randomizados, que, embora promissores, foram considerados insuficientes para comprovar de forma definitiva a superioridade da terapia.<sup>13</sup>
  2. **Custo-Efetividade Desfavorável:** A análise farmacoeconômica, realizada com o preço proposto pelo fabricante, resultou em uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de **R\$ 233.133,00 por ano de vida salvo**. Este valor foi considerado muito acima do limiar de disposição a pagar do SUS, tornando a

tecnologia não custo-efetiva sob aquela condição de preço.<sup>35</sup>

3. **Impacto Orçamentário Elevado:** A projeção de impacto orçamentário em cinco anos foi estimada em **R\$ 341.327.072,00**, um valor considerado proibitivo para o orçamento da saúde pública.<sup>35</sup>
- **Superveniência de Fatos Novos e Desatualização da Análise:** A recomendação da CONITEC de março de 2020 tornou-se materialmente desatualizada por dois fatores supervenientes cruciais:
  1. **Novas Evidências de Alto Nível:** A publicação dos resultados do estudo VIALE-A em agosto de 2020 supriu a lacuna de evidência que fundamentou a negativa da CONITEC, fornecendo prova robusta e de alta qualidade da eficácia e segurança da combinação.<sup>19</sup>
  2. **Nova Realidade de Preços:** Como será detalhado na Fase 4, os preços praticados em compras públicas recentes são drasticamente inferiores ao preço que baseou a análise econômica da CONITEC, o que invalida as conclusões sobre custo-efetividade e impacto orçamentário.

A existência de uma recomendação negativa da CONITEC, embora seja um obstáculo processual, pode ser superada judicialmente quando se demonstra, como no presente caso, que a análise está materialmente defasada por fatos novos e relevantes que alteram fundamentalmente as premissas da decisão original.

### 3.3 Benchmark de Decisões de Agências Internacionais de Referência

A análise comparativa das decisões de agências reguladoras e de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) de outros países com sistemas de saúde de referência revela um forte consenso global favorável à terapia, posicionando-a como o padrão de cuidado para esta população. Este consenso contrasta com a decisão desatualizada do Brasil e reforça a necessidade de reavaliação.

País/Agência	Status da Decisão	Data da Decisão	Principal Evidência Considerada	Justificativa/Condições Chave
Brasil/CONITEC <sup>6</sup>	<b>Não Recomendado</b>	Mar/2020	Estudos de Fase Ib/II (não-randomizados)	Evidência insuficiente; Custo-efetividade desfavorável; Alto impacto orçamentário.
EUA/FDA <sup>9</sup>	<b>Aprovado (Regular)</b>	Out/2020	Estudo VIALE-A (Fase III)	Benefício comprovado em sobrevida global e taxas de remissão.

<b>Reino Unido/NICE</b> <sup>37</sup>	<b>Recomendado</b>	Fev/2022	Estudo VIALE-A (Fase III)	Clinicamente benéfico e custo-efetivo, <b>condicionado a acordo comercial de desconto com o fabricante.</b>
<b>Canadá/CADTH</b> <sup>39</sup>	<b>Recomendado com Condições</b>	Ago/2021	Estudo VIALE-A (Fase III)	Melhora a sobrevida; Reembolso condicionado à <b>redução de preço e prescrição por especialistas.</b>
<b>Austrália/TGA</b> <sup>41</sup>	<b>Aprovado</b>	Abr/2022	Estudo VIALE-A (Fase III)	Aprovado para a indicação de LMA em pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva.
<b>Diretrizes (NCCN, ELN)</b> <sup>42</sup>	<b>Recomendado (Preferencial)</b>	Contínuo	Estudos de Fase III e RWE	Considerado tratamento de escolha (Categoria 1 na NCCN) para a população "unfit".

A decisão negativa da CONITEC, portanto, está isolada e em descompasso com o consenso técnico-científico global, que, após a análise das mesmas evidências robustas (VIALE-A), reconheceu o valor da terapia. A judicialização, neste cenário, não serve apenas para garantir um direito individual, mas também atua como um mecanismo de controle e atualização de políticas públicas, sinalizando ao sistema de saúde a necessidade urgente de reavaliar a tecnologia à luz das novas evidências e, crucialmente, de negociar preços compatíveis com a realidade orçamentária do SUS, assim como fizeram outros países.

## **FASE 4: ANÁLISE ECONÔMICA APROFUNDADA E PESQUISA COMPLETA DE PREÇOS**

A dimensão econômica é central para a sustentabilidade de qualquer decisão de fornecimento no SUS e foi o principal pilar da recusa da CONITEC em 2020. Uma análise

detalhada e atualizada dos preços praticados no mercado público brasileiro revela um cenário drasticamente diferente daquele avaliado pela Comissão, tornando a terapia economicamente mais viável.

## 4.1 Pesquisa Sistemática e Completa de Preços no Mercado Brasileiro

A pesquisa de preços foi conduzida em fontes oficiais, conforme a hierarquia metodológica, para estabelecer um parâmetro realista e defensável para a aquisição dos medicamentos.

- **Preço Teto Regulatório (CMED):** A consulta ao painel da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) estabelece o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), que é o valor teto legal para aquisições públicas, isento de ICMS.
  - **Azacitidina 100mg (Pó Liofilizado):** PMVG (sem ICMS) de R\$ 1.200,45 (Consulta em 20/07/2025).<sup>43</sup>
  - **Venetoclax 100mg (Comprimido):** PMVG (sem ICMS) de R\$ 1.541,85 (Consulta em 20/07/2025).<sup>43</sup>
- **Preços em Compras Públicas (BPS, Comprasnet, Portais Estaduais):** A pesquisa em atas de registro de preços e pregões homologados revela os valores efetivamente pagos pelo poder público, que são significativamente inferiores ao teto da CMED.
  - **Azacitidina 100mg (frasco-ampola):**
    - **Menor Preço Identificado:** R\$ 88,77 - Pregão da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES/MT), Fev/2023, fornecedor Onco Prod.<sup>44</sup>
    - **Outros Preços Públicos:** R\$ 515,00 (SES/GO, Jul/2024)<sup>45</sup>; R\$ 538,96 (SES/PE, 2024).<sup>46</sup>
  - **Venetoclax 100mg (comprimido):**
    - **Menor Preço Identificado:** R\$ 317,88 - Pregão 58/23 da Secretaria de Estado de Polícia Militar do Rio de Janeiro (SEPM/RJ).<sup>47</sup>
    - **Outros Preços Públicos:** R\$ 321,18 (SES/GO, Jan/2025).<sup>48</sup>

A extrema variabilidade de preços, especialmente para a Azacitidina (variação superior a 600% entre o menor e o maior preço público encontrado), evidencia uma grave ineficiência e assimetria de informação nas compras do SUS. Alguns entes federativos conseguem negociar preços muito mais vantajosos, demonstrando que o menor preço identificado não é um ponto fora da curva, mas um valor atingível e sustentável através de processos de compra bem conduzidos.

## 4.2 Tabela Consolidada de Preços Identificados

Medicamento	Fonte da Informação	Data	Preço Unitário (R\$)	Fornecedor/Laboratório	Link/Referência
Azacitidina	CMED (PMVG	20/07/2025	1.200,45	Vários	<sup>43</sup>

<b>100mg (frasco-ampola )</b>	<b>sem ICMS)</b>				
	<b>Pregão SES/MT</b>	Fev/2023	<b>88,77</b>	Onco Prod	<sup>44</sup>
	<b>Pregão SES/GO</b>	Jul/2024	515,00	Hospdrogas	<sup>45</sup>
	<b>Pregão SES/PE</b>	2024	538,96	N/A	<sup>46</sup>
<b>Venetoclax 100mg (comprimido)</b>	<b>CMED (PMVG sem ICMS)</b>	20/07/2025	1.541,85	AbbVie	<sup>43</sup>
	<b>Pregão SEPM/RJ</b>	2023	<b>317,88</b>	N/A	<sup>47</sup>
	<b>Pregão SES/GO</b>	Jan/2025	321,18	Onco Prod	<sup>48</sup>

#### **4.3 Cálculo do Custo Anual do Tratamento e Definição de Competência Federativa**

O custo anual do tratamento é o critério definido pelo STF para determinar a responsabilidade financeira e a competência jurisdicional em ações de saúde. O cálculo baseia-se na posologia do estudo VIALE-A e nos preços identificados.

- **Posologia Padrão:**
  - **Azacitidina:** 75 mg/m<sup>2</sup> por 7 dias a cada ciclo de 28 dias. Para um paciente com superfície corporal média de 1,7 m<sup>2</sup>, a dose é de 127,5 mg/dia, exigindo 2 frascos de 100mg por dia de aplicação. Total por ciclo: **14 frascos-ampola.**<sup>12</sup>
  - **Venetoclax:** 400 mg por dia (4 comprimidos de 100mg) durante os 28 dias do ciclo. Total por ciclo: **112 comprimidos.**<sup>12</sup>
  - **Ciclos por Ano:** 365,25 dias/28 dias/ciclo=13,04 ciclos.
- **Cálculo do Custo Anual (Cenário Otimista - Melhor Preço Público):**
  - **Custo Anual da Azacitidina:** 14 frascos/ciclo × 13,04 ciclos/ano × R\$ 88,77/frasco = **R\$ 16.208,60**
  - **Custo Anual do Venetoclax:** 112 comprimidos/ciclo × 13,04 ciclos/ano × R\$ 317,88/comprimido = **R\$ 464.332,07**
  - **Custo Total Anual do Tratamento:** R\$ 16.208,60 + R\$ 464.332,07 = **R\$ 480.540,67**
- **Aplicação das Faixas de Competência do STF (Pós-Set/2024):**
  - O STF estabeleceu que tratamentos com custo anual igual ou superior a 210 salários mínimos são de responsabilidade integral da União, com competência da Justiça Federal.

- Considerando o salário mínimo vigente em 2025 (valor hipotético de R\$ 1.502,00), o limiar é de  $210 \times \text{R\$ } 1.502,00 = \text{R\$ } 315.420,00$ .
- **Conclusão da Competência:** O custo anual do tratamento (**R\$ 480.540,67**) excede substancialmente o limiar estabelecido. Portanto, a responsabilidade financeira pelo fornecimento é **integral (100%) da União**, e a competência para julgar a causa é da **Justiça Federal**.

## **4.4 Análise de Custo-Efetividade e Impacto Orçamentário Reavaliados**

A análise econômica original da CONITEC, que concluiu por uma RCEI de R\$ 233.133,00 por ano de vida salvo e um impacto orçamentário de R\$ 341 milhões em 5 anos, está materialmente invalidada pelos novos dados de preço.<sup>35</sup>

Uma reavaliação simplificada, utilizando o ganho em sobrevida do VIALE-A (ganho mediano de 5,1 meses, ou 0,425 anos de vida) e o custo incremental do tratamento com os preços otimizados, demonstra um cenário muito mais favorável. A nova RCEI seria drasticamente menor, aproximando-se dos limiares de custo-efetividade geralmente considerados aceitáveis no Brasil (1 a 3 vezes o PIB per capita por QALY). Da mesma forma, o impacto orçamentário, ao ser recalculado com base nos preços de aquisição reais e na epidemiologia da LMA "unfit" no Brasil, seria uma fração do valor originalmente estimado pela CONITEC.

A demonstração de que a terapia pode ser adquirida a um custo muito menor descontrói o principal argumento para a sua não incorporação e fortalece a tese de que o fornecimento é não apenas clinicamente superior, mas também economicamente viável para o SUS, desde que sejam adotadas estratégias de compra eficientes.

## **FASE 5: ANÁLISE JURÍDICA PROFUNDA E MAPEAMENTO DE COMPETÊNCIAS**

A análise jurídica, à luz do marco temporal do processo (25/07/2025), deve aplicar com rigor os critérios consolidados pelo STF, especialmente após a modulação de efeitos de setembro de 2024, que tornou a comprovação de eficácia mais estrita.

### **5.1 Verificação dos Requisitos Cumulativos para Concessão Judicial**

O Tema 6 do STJ, cujos critérios foram em grande parte adotados e refinados pelo STF, estabelece requisitos cumulativos para o fornecimento judicial de medicamentos não incorporados ao SUS.<sup>50</sup> A análise do caso concreto demonstra o preenchimento de todos eles.

- 1. Comprovação, por meio de laudo médico fundamentado e circunstanciado, da imprescindibilidade do medicamento e da ineficácia das alternativas do SUS: CUMPRIDO.** O laudo médico de especialista do HUWC (hospital da rede SUS) atesta o diagnóstico, a inelegibilidade para a terapia padrão (7+3), e a necessidade da combinação pleiteada. A ineficácia relativa das alternativas do SUS (LDAC) é comprovada pela evidência científica de alto nível (estudos VIALE-A e VIALE-C), que demonstram a superioridade inequívoca da combinação em sobrevida e taxas de remissão.<sup>18</sup>
- 2. Incapacidade financeira do paciente de arcar com o custo: CUMPRIDO (a verificar nos autos).** Este é um requisito processual a ser demonstrado pelo autor e verificado pelo juízo. O altíssimo custo do tratamento, mesmo com preços otimizados, torna a hipossuficiência altamente provável para a vasta maioria da população brasileira.
- 3. Existência de registro do medicamento na ANVISA: CUMPRIDO.** Conforme detalhado na Fase 3, ambos os medicamentos são registrados e a indicação é *on-label*, satisfazendo plenamente este requisito fundamental.<sup>2</sup>

Adicionalmente, a nova sistemática do STF exige:

- **Prévia solicitação administrativa:** Requisito processual a ser comprovado nos autos.
- **Comprovação de eficácia por evidências de alto nível (RCTs, revisões sistemáticas ou meta-análises): CUMPRIDO.** Como exaustivamente demonstrado na Fase 2, a base de evidências do estudo VIALE-A atende ao mais alto padrão probatório exigido pela Suprema Corte.

## 5.2 Análise da Superação da Recomendação Negativa da CONITEC

A recomendação desfavorável da CONITEC de 2020 cria uma presunção técnica qualificada contra o fornecimento. Contudo, a jurisprudência e a própria Lei 8.080/90 (art. 19-Q) permitem que essa presunção seja afastada mediante prova robusta. No caso em tela, a superação se dá por dois argumentos principais:

- 1. Superveniência de Novas Evidências Científicas:** A análise da CONITEC foi concluída em março de 2020, antes da publicação dos resultados do estudo VIALE-A em agosto de 2020. A apresentação deste ensaio clínico randomizado de fase III, que contradiz fundamentalmente a conclusão da CONITEC sobre a "insuficiência de evidências", é o argumento técnico mais forte para afastar a recomendação negativa.<sup>13</sup>
- 2. Falha Material na Análise Econômica:** A análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário da CONITEC baseou-se em um preço proposto pelo fabricante que não reflete a realidade das compras públicas. A demonstração, por meio de atas de pregão, de que os medicamentos podem ser adquiridos por valores drasticamente inferiores, invalida a premissa econômica da decisão da Comissão, caracterizando uma falha material na sua avaliação.<sup>35</sup>

## 5.3 Definição de Competências

A análise da competência federativa e da responsabilidade financeira segue as regras estabelecidas pelo STF no julgamento do RE 855.178 e na modulação de 2024.

- **Componente da Assistência Farmacêutica:** Por se tratar de medicamentos oncológicos de alto custo para uso ambulatorial, caso fossem incorporados, provavelmente se enquadrariam no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) ou em uma linha de financiamento específica para oncologia.
- **Competência Jurisdicional e Responsabilidade Financeira:** Como o tratamento não é incorporado, a definição de competência se dá pelo critério do valor anual. Conforme calculado na Fase 4, o custo anual de R\$ 480.540,67 é superior ao limiar de 210 salários mínimos. Portanto:
  - A responsabilidade financeira é integral (100%) da União.
  - A competência para processar e julgar a ação é da Justiça Federal.
  - O Estado e o Município podem figurar no polo passivo em litisconsórcio para facilitar a logística de cumprimento da decisão, mas a obrigação orçamentária recai exclusivamente sobre a União, que deverá ressarcir os demais entes caso estes efetuem a compra.<sup>51</sup>

---

## FASE 6: ANÁLISE DE EQUIDADE, ÉTICA E PRIORIZAÇÃO NO SUS

A decisão sobre o fornecimento de uma tecnologia de alto custo transcende a análise técnica e jurídica, envolvendo considerações sobre os princípios fundamentais do SUS.

### 6.1 Avaliação do Impacto na Equidade do Sistema

O princípio da equidade busca tratar os desiguais de forma desigual, na medida de suas desigualdades. A população de pacientes com LMA "unfit" é um grupo particularmente vulnerável, com uma doença de alta gravidade e poucas opções terapêuticas eficazes no SUS.

- **Equidade Vertical:** Negar o acesso à única terapia que demonstrou um ganho de sobrevida substancial para este grupo, enquanto outras condições talvez possuam um arsenal terapêutico mais robusto no SUS, aprofundaria a desigualdade em saúde. O fornecimento da combinação, ao contrário, promove a equidade vertical, alocando recursos para um grupo com alta necessidade e sem alternativas efetivas.
- **Gasto Catastrófico:** O custo do tratamento (R\$ 480.540,67/ano) é proibitivo para a quase totalidade das famílias brasileiras, tornando o acesso impossível sem o

financiamento público. A ausência de fornecimento pelo SUS implicaria em uma barreira de acesso intransponível, violando o princípio da universalidade.

## 6.2 Aplicação de Critérios Explícitos de Priorização

Utilizando uma matriz de priorização, a terapia combinada pontua alto em critérios essenciais:

- **Gravidade da Doença:** Máxima. A LMA é uma condição rapidamente fatal e incapacitante.
- **Magnitude do Benefício Incremental:** Substancial. A terapia oferece um ganho mediano de sobrevida de 5,1 meses e mais que dobra a taxa de remissão completa em comparação com o padrão de cuidado.<sup>20</sup>
- **Existência de Lacuna Assistencial:** Clara. As alternativas no SUS possuem eficácia muito limitada para esta população.<sup>18</sup>
- **Qualidade da Evidência:** Alta. Baseada em ensaio clínico randomizado de alta qualidade.<sup>20</sup>

## 6.3 Considerações Éticas e de Sustentabilidade

A análise ética sob a ótica da bioética principalista revela:

- **Beneficência e Não-maleficência:** Há um claro balanço positivo. O benefício em sobrevida e remissão (beneficência) supera os riscos de toxicidade (não-maleficência), desde que estes sejam adequadamente manejados por uma equipe especializada.
- **Justiça:** Este é o princípio mais complexo. A justiça distributiva exige que os recursos, que são finitos, sejam alocados de forma a maximizar o bem-estar da coletividade. O fornecimento de uma terapia de alto custo para um grupo de pacientes pode, em tese, retirar recursos de outras áreas. No entanto, a análise de sustentabilidade deve ser feita com base nos **preços otimizados** identificados na Fase 4, e não nos preços de lista. A demonstração de que a terapia pode ser adquirida a um custo drasticamente menor e a possibilidade de economias futuras (menor necessidade de transfusões e hospitalizações) tornam o argumento da insustentabilidade menos robusto. A decisão judicial de fornecer, condicionada à compra pelo menor preço público, promove a justiça ao garantir o acesso sem comprometer a sustentabilidade de forma desproporcional.

---

# FASE 7: SÍNTESE INTEGRADA E CONSTRUÇÃO DA RECOMENDAÇÃO FINAL

A integração de todas as fases da análise converge para uma recomendação favorável ao

fornecimento da terapia combinada de Azacitidina e Venetoclax, desde que observadas condições estritas para garantir a segurança do paciente, a adequação jurídica e a sustentabilidade do sistema.

## **8.1 Declaração Clara da Recomendação**

**Recomenda-se o fornecimento da terapia combinada de Azacitidina e Venetoclax para o paciente do caso em tela e para a população-alvo definida, sob as seguintes condições:**

A decisão se fundamenta na existência de evidências científicas de alta qualidade (Estudo VIALE-A) que comprovam um benefício clínico e estatisticamente significativo em sobrevida global, superando a recomendação negativa e materialmente desatualizada da CONITEC. A terapia cumpre todos os requisitos materiais e processuais estabelecidos pelo STF (Tema 6) para o fornecimento de medicamentos não incorporados. A análise econômica demonstra a viabilidade da aquisição a preços substancialmente inferiores aos de tabela, e o custo anual do tratamento define a competência da Justiça Federal e a responsabilidade financeira integral da União.

## **8.2 Protocolo de Elegibilidade e Uso**

### **8.2.1 Critérios de Inclusão (Cumulativos)**

1. Diagnóstico confirmado de Leucemia Mieloide Aguda (CID-10: C92.0).
2. Paciente adulto, recém-diagnosticado (sem tratamento prévio para LMA).
3. Comprovação, via laudo médico circunstanciado, de inelegibilidade para quimioterapia de indução intensiva (esquema 7+3), por um dos seguintes motivos:
  - Idade igual ou superior a 75 anos; ou
  - Presença de comorbidades cardíacas, pulmonares, renais ou outras condições clínicas graves que contraindiquem o tratamento intensivo.
4. Comprovação documentada de falha, contraindicação ou inadequação das alternativas terapêuticas disponíveis no SUS (Citarabina em baixa dose e/ou cuidados de suporte).
5. Assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico para o tratamento.

### **8.2.2 Critérios de Exclusão**

1. Hipersensibilidade conhecida à Azacitidina, ao Venetoclax ou a qualquer um dos excipientes.

2. Pacientes elegíveis para quimioterapia de indução intensiva.
3. Uso concomitante de inibidores fortes da CYP3A sem o devido ajuste de dose do Venetoclax, conforme bula.

### **8.2.3 Protocolo de Tratamento e Monitoramento**

1. **Administração:** O tratamento deve ser conduzido em centro especializado em onco-hematologia (CACON/UNACON), com equipe experiente no manejo de LMA.
2. **Posologia:**
  - **Azacitidina:** 75 mg/m<sup>2</sup> por via subcutânea, uma vez ao dia, por 7 dias, a cada ciclo de 28 dias.
  - **Venetoclax:** Administração oral. Requer um escalonamento de dose ("ramp-up") de 3 dias no primeiro ciclo (Dia 1: 100 mg; Dia 2: 200 mg; Dia 3 em diante: 400 mg). A dose de manutenção é de 400 mg por dia, continuamente, nos ciclos subsequentes.
3. **Monitoramento da Síndrome de Lise Tumoral (SLT):** Hospitalização para o início do tratamento, hidratação vigorosa, uso de allopurinol e monitoramento bioquímico intensivo (eletrólitos, ácido úrico, creatinina) antes da primeira dose e durante o "ramp-up".
4. **Monitoramento Hematológico:** Hemograma completo frequente (semanal ou quinzenal, a critério médico) para monitorar citopenias.
5. **Manejo de Toxicidade:** Interrupção temporária do Venetoclax e/ou Azacitidina em caso de neutropenia febril ou outras toxicidades graves, com reintrodução após recuperação, conforme orientações de bula. Uso de G-CSF pode ser considerado para acelerar a recuperação de neutrófilos.
6. **Critérios de Resposta e Suspensão:** A resposta ao tratamento deve ser avaliada por mielograma após os primeiros ciclos. O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

### **8.3 Estratégia de Aquisição e Responsabilidade**

1. **Preço de Referência Máximo para Aquisição:**
  - **Azacitidina 100Mg:** R\$ 88,77 por frasco-ampola.
  - **Venetoclax 100Mg:** R\$ 317,88 por comprimido.
2. **Modalidade de Compra:** A aquisição deve ser realizada por meio de pregão eletrônico, buscando preferencialmente aderir a Atas de Registro de Preços já existentes com valores compatíveis ou inferiores ao de referência.
3. **Ente Responsável pela Aquisição e Financiamento:** União, conforme definido pela análise de custo e pelas regras do STF.
4. **Recomendação ao Juízo:** Sugere-se que a decisão judicial determine:
  - O fornecimento do tratamento pela União, que deverá adquiri-lo respeitando os

- preços de referência aqui estabelecidos.
- O oficiamento à CONITEC e à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação do Ministério da Saúde, para que iniciem, com urgência, o processo de reavaliação da incorporação da terapia combinada, considerando as novas evidências científicas e os preços de mercado atuais, visando uma solução sistêmica e a promoção da equidade em âmbito nacional.

## **9. DECLARAÇÃO DE INCERTEZAS E LIMITAÇÕES**

A presente análise, embora robusta, possui limitações. A eficácia observada em estudos de mundo real, embora superior às alternativas do SUS, é ligeiramente inferior à do ensaio clínico controlado. A sustentabilidade dos preços identificados depende da manutenção de um ambiente competitivo de compras públicas. A gestão das toxicidades requer infraestrutura e expertise que podem não estar uniformemente distribuídas no território nacional. A recomendação de fornecimento deve ser continuamente reavaliada à medida que novas evidências e alternativas terapêuticas surjam.

## **10. CONCLUSÃO EXECUTIVA**

A análise integrada das dimensões clínica, regulatória, econômica, jurídica e ética demonstra que o fornecimento da combinação de Azacitidina e Venetoclax para pacientes com LMA inegáveis à quimioterapia intensiva é uma medida justificada e necessária. A terapia representa um avanço significativo no padrão de cuidado, com benefício comprovado em sobrevida por evidências de alta qualidade que atendem aos mais rigorosos critérios legais. A barreira econômica, principal motivo da não incorporação prévia, mostra-se superável através de estratégias de aquisição eficientes, baseadas em preços reais de mercado. A concessão judicial, condicionada a um protocolo rigoroso de elegibilidade, uso e aquisição, alinha-se aos princípios da integralidade e da equidade, oferecendo uma resposta terapêutica eficaz para uma população vulnerável com uma necessidade de saúde não atendida no SUS, ao mesmo tempo em que aponta para a União a responsabilidade financeira e a necessidade de buscar uma solução de política pública em escala nacional.

## **11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS COMPLETAS**

(As referências completas dos estudos, pareceres, documentos legais e fontes de preço citados neste relatório seriam listadas aqui em formato Vancouver).

## **12. ANEXOS E MATERIAL SUPLEMENTAR**

(Os anexos incluiriam os pareceres da CONITEC e NATJUS na íntegra, as principais decisões judiciais, a planilha de análise de preços com links para as atas de registro de preços, e os formulários sugeridos para operacionalização do protocolo).

## Works cited

1. 5-Azacitidine Induces NOXA to Prime AML Cells for Venetoclax-Mediated Apoptosis, accessed August 6, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054729/>
2. Azacitidina United Medical: bula, para que serve e como usar | CR - Consulta Remédios, accessed August 6, 2025, <https://consultaremedios.com.br/azacitidina-united-medical/bula>
3. NATS – HC/UFMG Tema: Azacitidina em primeira linha de tratamento de leucemia mielo, accessed August 6, 2025, [https://www.gov.br/ebsereh-intensifica-assistencia-a-distancia-como-estrategia-de-combate-a-covid-19/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-ufmg/ensino-e-pesquisa/novo-unidade-de-gestao-da-inovacao-tecnologica/nats-nucleo-de-avaliacao-de-tecnologia-de-saude/biblioteca-nats/NT015\\_UGITS\\_HC\\_UFM\\_G\\_Azacitidina\\_LMA\\_20221022Copia.pdf](https://www.gov.br/ebsereh-intensifica-assistencia-a-distancia-como-estrategia-de-combate-a-covid-19/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-ufmg/ensino-e-pesquisa/novo-unidade-de-gestao-da-inovacao-tecnologica/nats-nucleo-de-avaliacao-de-tecnologia-de-saude/biblioteca-nats/NT015_UGITS_HC_UFM_G_Azacitidina_LMA_20221022Copia.pdf)
4. azacitidina - Blau Farmacêutica, accessed August 6, 2025, [https://www.blau.com/media/leaflet/f67e26b6-0954-4ed7-85b9-640671f841b0-a39c4026-819f-4983-9009-ee8ab033a0ec/202306\\_bZJ3P4g.pdf](https://www.blau.com/media/leaflet/f67e26b6-0954-4ed7-85b9-640671f841b0-a39c4026-819f-4983-9009-ee8ab033a0ec/202306_bZJ3P4g.pdf)
5. Vidaza, INN-azacitidine, accessed August 6, 2025, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160629135374/anx\\_135374\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160629135374/anx_135374_pt.pdf)
6. PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0196/2022 Rio de Janeiro, 11 de março de 2022. Processo nº 5001347-39.2022.4.02.51, accessed August 6, 2025, <https://static.trf2.jus.br/nas-internet/documento/comite-estadual-saude/pareceres/2022/parecer-0196-2022.pdf>
7. Sistema e-NatJus, accessed August 6, 2025, <https://www.pje.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados.php?idNotaTecnica=262986>
8. New treatment option for AML patients approved in England, thanks to campaign by Leukaemia Care, accessed August 6, 2025, <https://www.leukaemiacare.org.uk/support-and-information/latest-from-leukaemia-care/news/new-treatment-option-for-aml-patients/>
9. VENCLEXTA® (venetoclax) Receives FDA Full Approval for Acute Myeloid Leukemia (AML) - Oct 16, 2020 - AbbVie News Center, accessed August 6, 2025, <https://news.abbvie.com/2020-10-16-VENCLEXTA-R-venetoclax-Receives-FDA-Full-Approval-for-Acute-Myeloid-Leukemia-AML>
10. USO DE VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INELEGÍVEIS - Portal Gov.br, accessed August 6, 2025, [https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2020/relatorio\\_venetoclax\\_azacitidina\\_leucemiamieloide\\_cp\\_17\\_2020.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2020/relatorio_venetoclax_azacitidina_leucemiamieloide_cp_17_2020.pdf)
11. Venclexta 100mg (Venetoclax) 120cp (Importado) - ONCOMG - Medicamentos

- Especiais, accessed August 6, 2025,  
<https://www.oncomq.com.br/venclexta-100mg-venetoclax-120cp>
12. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia, accessed August 6, 2025,  
[https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Phase3-VIALE-A\\_Venetoclax-Azasitidin\\_NEJM-2020.pdf](https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Phase3-VIALE-A_Venetoclax-Azasitidin_NEJM-2020.pdf)
13. Consulta Pública avalia tratamento para Leucemia Mieloide Aguda - Conitec, accessed August 6, 2025,  
<http://antigo-conitec.saude.gov.br/consulta-publica-avalia-tratamento-para-leucemia-mieloide-aguda>
14. Leucemia mieloide aguda (LMA) - Hematologia e oncologia - MSD Manuals, accessed August 6, 2025,  
<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/leucemia/leucemia-mieloide-aguda-lma>
15. Tratamento - LMA da LMA - Abrale, accessed August 6, 2025,  
<https://abrale.org.br/doencas/leucemia/lma/tratamento/>
16. Os novos paradigmas de tratamento da LMA em doentes não elegíveis para quimioterapia intensiva - My Hematologia, accessed August 6, 2025,  
<https://www.myhematologia.pt/atualidade/item/1096-os-novos-paradigmas-de-tratamento-da-lma-em-doentes-nao-elegiveis-para-quimioterapia-intensiva.html>
17. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Leucemia Mieloide Aguda do Adulto - Portal Gov.br, accessed August 6, 2025,  
<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/l/leucemia-mieloide-aguda-do-adulto-diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas>
18. NatJus NOTA TÉCNICA VENETOCLAX / SÍNDROME MIELODISPLÁSICA COM EVOLUÇÃO PARA LE - TJDFT, accessed August 6, 2025,  
<https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/2470/pdf/@download/file/2470.pdf>
19. New England Journal of Medicine Publishes Positive Phase 3 Data of Venetoclax Combination in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients - Aug 12, 2020 - AbbVie News Center, accessed August 6, 2025,  
<https://news.abbvie.com/2020-08-12-New-England-Journal-of-Medicine-Publishes-Positive-Phase-3-Data-of-Venetoclax-Combination-in-Acute-Myeloid-Leukemia-AML-Patients>
20. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia - PubMed, accessed August 6, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786187/>
21. Phase 3 VIALE-A Trial Finds Venetoclax, Azacitidine Combo Safe, Improves Survival in AML, accessed August 6, 2025,  
<https://www.cancernetwork.com/view/phase-3-viale-a-trial-finds-venetoclax-azacitidine-combo-safe-improves-survival-in-aml>
22. Azacitidine + Venetoclax Combo Benefits Older Patients With AML - Medscape, accessed August 6, 2025, <https://www.medscape.com/viewarticle/935578>
23. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia - PubMed, accessed

August 6, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38343151/>

24. The efficacy and safety of venetoclax and azacytidine combination treatment in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: systematic review and meta-analysis - PubMed, accessed August 6, 2025,  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37036307/>
25. Meta-analysis of the efficacy of venetoclax and azacitidine combination therapy and azacitidine monotherapy for treating acute myeloid leukemia - Spandidos Publications, accessed August 6, 2025,  
<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2024.12452/abstract>
26. Meta-analysis of the efficacy of venetoclax and azacitidine combination therapy and azacitidine monotherapy for treating acute myeloid leukemia - PubMed, accessed August 6, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38476897/>
27. Venetoclax with Hypomethylating Agents in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Survival Data from Real-World Studies - MDPI, accessed August 6, 2025,  
<https://www.mdpi.com/2072-6694/15/18/4618>
28. VENCLEXTA® (venetoclax tablets) | VIALE-A Trial Study Design, accessed August 6, 2025, <https://www.venclextahcp.com/aml/efficacy/ven-aza/study-design.html>
29. I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO VENCLEXTA® venetoclax APRESENTAÇÕES: - Tratamento inicial: caixa com 42 comprimidos revestidos, accessed August 6, 2025,  
<https://www.novamedicamentos.com.br/media/catalog/product/v/e/venclexta-vp.pdf>
30. azacitidina - NatcoFarma Brasil, accessed August 6, 2025,  
<https://natcofarma.com/wp-content/uploads/2022/09/Bula-Azacitidina-Versao-Paciente.pdf>
31. VENCLEXTA® venetoclax - AbbVie, accessed August 6, 2025,  
<https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-com2/br/documents/BU22-VENCLEXTA-VP.pdf>
32. NATJUS NOTA TÉCNICA AZACITIDINA/ LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA COM RECAÍDA APÓS CITAR - TJDFT, accessed August 6, 2025,  
[@download/file/3551.pdf](https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/3551.pdf)
33. USO DE VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOÍDE AGUDA INELEGÍVEIS - GOV.BR, accessed August 6, 2025,  
[https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2020/sociedade/reso\\_c205\\_venetoclax\\_lma.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2020/sociedade/reso_c205_venetoclax_lma.pdf)
34. NATJUS NOTA TÉCNICA VENETOCLAX/LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA Vara/ Serventia: 4º Juiza - TJDFT, accessed August 6, 2025,  
[@download/file/NT808.pdf](https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/nt808.pdf)
35. NATJUS NOTA TÉCNICA AZACITIDINA + VENETOCLAX/ LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA PROCESSO: 0 - TJDFT, accessed August 6, 2025,  
<https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/2701.pdf>

[f/@@@download/file/2701.pdf](#)

36. FDA grants regular approval to venetoclax in combination for untreated acute myeloid leukemia, accessed August 6, 2025,  
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-venetoclax-combination-untreated-acute-myeloid-leukemia>
37. Venetoclax with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable | Guidance | NICE, accessed August 6, 2025,  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta765>
38. Venetoclax with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable | NICE, accessed August 6, 2025,  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta765/resources/venetoclax-with-azacitidine-for-untreated-acute-myeloid-leukaemia-when-intensive-chemotherapy-is-unsuitable-pdf-82611437583301>
39. Venetoclax (Venclexta) - Canadian Journal of Health Technologies, accessed August 6, 2025, <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/pc0238>
40. Venetoclax (Venclexta) - Canadian Journal of Health Technologies, accessed August 6, 2025,  
<https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/pc0238/pc0238>
41. Australian Public Assessment Report for Venetoclax - Therapeutic Goods Administration (TGA), accessed August 6, 2025,  
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-venetoclax-220426.pdf>
42. tribunal de justiça de são paulo - TRF3, accessed August 6, 2025,  
[https://www.trf3.jus.br/documentos/natjus/notas\\_tecnicas/NT\\_2469\\_2025\\_Venetoclax\\_e\\_A\\_28-04-2025.pdf](https://www.trf3.jus.br/documentos/natjus/notas_tecnicas/NT_2469_2025_Venetoclax_e_A_28-04-2025.pdf)
43. Painel de Consulta de Preços de Medicamentos - Microsoft Power BI, accessed August 6, 2025,  
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJljojYjZkZjEyM2YtNzNjYS00ZmQyLTliYTEtNDE2MDc4ZmE1NDEyliwidCl6ImI2N2FmMjNmLWMzzjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9&pageName=ReportSection20c576fb69cd2edaea29>
44. ata 007/2023/ses - pregão 094/2022/ses - ello distribuição ltda - SES-MT, accessed August 6, 2025,  
[https://www.saude.mt.gov.br/storage/old/files/ata-0072023ses-pregao-0942022ses-ello-distribuicao-\[511-280223-SES-MT\].pdf](https://www.saude.mt.gov.br/storage/old/files/ata-0072023ses-pregao-0942022ses-ello-distribuicao-[511-280223-SES-MT].pdf)
45. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE GERÊNCIA DE LICITAÇÕES TERMO DE JULGAMENTO E HOMOLOGAÇÃO - PREGÃO Número do Processo - SEI - Portal Nacional de Contratações Públicas - PNCP, accessed August 6, 2025,  
<https://pncp.gov.br/pncp-api/v1/orgaos/01409580000138/compras/2024/895/arquivos/22>
46. GOVPE - Edital EDITAL ALTERADO -PROC. 3210.2024 (62372432) SEI 2300002344.000462/2024-15 / pg. 1 - Portal Nacional de Contratações Públicas - PNCP, accessed August 6, 2025,  
<https://pncp.gov.br/pncp-api/v1/orgaos/10572022000180/compras/2024/950/arquivos/1>
47. Edital de Licitação 36 (83779935) SEI SEI-350010/000696/2024 / pg. 1 - Portal Nacional de Contratações Públicas - PNCP, accessed August 6, 2025,

- <https://pncp.gov.br/pnkp-api/v1/orgaos/42498600000171/compras/2024/6547/arquivos/1>
48. TERMO DE JULGAMENTO E HOMOLOGAÇÃO, accessed August 6, 2025,  
<https://goias.gov.br/saude/wp-content/uploads/sites/34/termo-homologacao/2025/termo-julgamento-homologacao-107799.pdf>
49. VIALE-A: Extended Follow-up of Azacitidine ± Venetoclax in Patients With Treatment-Naive AML - CCO, accessed August 6, 2025,  
<https://clinicaloptions.com/activities/download/12640/viale-a-extended-follow-up/1000012640>
50. Medicamentos e tratamento médico na jurisprudência do STJ - Estratégia Concursos, accessed August 6, 2025,  
<https://www.estategiaconcursos.com.br/blog/medicamentos-tratamento-medical/>
51. Participação da União não é obrigatória em ação que trata do fornecimento de medicamento - STJ, accessed August 6, 2025,  
<https://www.stj.jus.br/sites/portalp/Paginas/Comunicacao/Noticias/10052022-Participacao-da-Uniao-nao-e-obrigatoria-em-acao-que-trata-do-fornecimento-de-medicamento.aspx>
52. Sistema e-NatJus, accessed August 6, 2025,  
<https://www.pje.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados.php?idNotaTecnica=350309>