

NOTA TÉCNICA 11120

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Belo Horizonte/MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0011120

IDADE: 74 anos

SEXO: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): -

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento dos medicamentos Ivosidenibe (Tibsovo®) e Azacitidina.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento dos medicamentos Ivosidenibe (Tibsovo®) e Azacitidina prescritos para paciente portador de Leucemia Mielóide Aguda atendido pelo plano de saúde.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Considerando o diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com mutação do gene IDH1, a terapia combinada com Ivosidenibe (Tibsovo) e Azacitidina é, à luz das evidências científicas atuais (incluindo os dados do estudo AGILE), uma abordagem com eficácia e segurança demonstradas para este cenário clínico específico?

R: Sim.

Para um paciente com LMA e mutação IDH1, a alternativa terapêutica consistente na associação de Azacitidina + Venetoclax (disponível no rol da ANS) possui eficácia comparável à da associação pleiteada (Azacitidina + Ivosidenibe)? Há equivalente terapêutico incorporado ao Rol?

R: Não existe ensaio randomizado comparando diretamente as duas combinações; a ausência dessa comparação direta é uma limitação reconhecida na literatura. Pode-se afirmar que ambos os regimes têm recomendação categoria 1 do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* dos Estados Unidos para esse cenário clínico.

Quais as consequências clínicas esperadas com o adiamento do início do

tratamento combinado prescrito para um paciente com LMA em progressão hematológica e presença de blastos no sangue periférico?

R: Complicações como falência da medula óssea, pancitopenia grave, perda de *performance status* e redução da chance de resposta ao tratamento.

A associação de Ivosidenibe à Azacitidina já é recomendada em diretrizes clínicas de sociedades de especialidade para o tratamento de primeira linha da LMA com mutação IDH1 em pacientes não elegíveis para quimioterapia intensiva?

R: Sim, conforme descrito no tópico seguinte.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente de 74 anos, em acompanhamento com especialista, portador de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com mutação patogênica do gene IDH1, atualmente em progressão hematológica, com presença de blastos no sangue periférico, caracterizando doença ativa e de elevada gravidade. A análise molecular identificou mutação em IDH1. Diante da progressão hematológica e presença de blastos circulantes, o médico assistente prescreveu associação de azacitidina com ivosidenibe com o objetivo de obter resposta hematológica e redução rápida da carga leucêmica, prolongando a sobrevida e evitando progressão adicional da LMA. O plano de saúde indeferiu o fornecimento da medicação em agosto de 2026 sob o argumento que o fármaco não estaria na Diretriz de Utilização da ANS (DUT).

As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células transformadas. A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) sofre, caracteristicamente, uma parada maturativa celular na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução dos elementos normais no sangue periférico. A incidência da LMA ajustada por idade é de 3,6 casos novos por 100.000 habitantes por ano, com uma idade mediana ao diagnóstico de 66

anos. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou 11.540 novos diagnósticos por ano do triênio 2023-2025, o que correspondeu a 5,33 novos casos a cada 100 mil habitantes. A LMA é uma doença rara e dentre os principais tipos de leucemia é o mais agressivo.

Aspectos clínicos (características dos pacientes e sua condição de saúde), morfologia celular, marcadores de superfície e a citogenética são fatores que, em LMA, vão predizer a mortalidade relacionada ao tratamento. Ainda entre os aspectos clínicos faz-se necessário citar: idade do doente, capacidade funcional (performance status), história prévia de doença medular (p.ex., síndrome mielodisplásica) e exposição a agentes quimioterápicos. Indivíduos jovens têm melhor prognóstico que os idosos. A exposição a agentes quimioterápicos também diferencia o prognóstico conforme o antineoplásico usado.

O tratamento da LMA exige uma quimioterapia inicial de indução de remissão, com o objetivo de atingir remissão completa (RC) da doença e consequente restauração das células sanguíneas normais. Esta fase é seguida por uma terapia de pós-remissão para erradicar a doença residual mínima (DRM). Depois, dois a quatro cursos de “consolidação” com ou sem tratamento prolongado de “manutenção”. A cura da LMA ocorre ainda numa minoria de pacientes adultos que se submetem aos diversos protocolos de quimioterapia e, nos casos de prognóstico intermediário ou desfavorável, apesar do elevado potencial de morbidade, os resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH) ou autólogo (auto-TCTH) são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão ¹.

Pacientes idosos e aqueles que não podem receber quimioterapia de indução intensiva (os chamados pacientes inaptos) recebem regimes menos intensivos e não curativos (por exemplo, citarabina em baixa dose e agentes hipometilantes), e a adição de venetoclax à azacitidina tem sido associada a uma melhora significativa na sobrevida global entre pacientes inaptos com leucemia mieloide aguda independente de mutação. Apesar desse progresso, pacientes inaptos com leucemia mieloide aguda apresentam prognóstico

reservado. Uma estratégia para melhorar os resultados é o uso de novos agentes que têm como alvo lesões moleculares envolvidas na leucemogênese. Mutações somáticas no gene que codifica a isocitrato desidrogenase 1 (IDH1) ocorrem em 6 a 10% dos pacientes com leucemia mieloide aguda. A mutação do IDH1 catalisa a produção de D-2-hidroxioglutarato, levando à disrupção do metabolismo celular e da regulação epigenética e contribuindo para a oncogênese. Vários estudos sugerem que a leucemia mieloide aguda com mutação no IDH1 está associada à idade mais avançada e a um pior prognóstico, especialmente no contexto de um cariótipo normal.

O ivosidenibe (nome comercial Tibsovo®) possui registro ativo na ANVISA. É um inibidor da enzima IDH1 mutante. A IDH1 mutante converte alfa-cetoglutarato (α -KG) em 2-hidroxioglutarato (2-HG), que bloqueia a diferenciação celular e promove a tumorigênese em malignidades hematológicas e não hematológicas. É indicado em combinação com azacitidina para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticada, com mutação no gene IDH1 R132 e que não são elegíveis para receber quimioterapia intensiva. ²

A combinação de ivosidenibe (Tibsovo®) com azacitidina possui eficácia e segurança demonstradas em um estudo de fase 3 multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, intitulado AGILE, que avaliou o uso de ivosidenibe em combinação com azacitidina em pacientes adultos com leucemia mieloide aguda não tratada previamente e com mutação IDH1. No desfecho primário de sobrevida livre de eventos, a combinação foi significativamente superior ao placebo + azacitidina (HR 0,33; IC 95% 0,16–0,69; p=0,002), com probabilidade de sobrevida livre de evento em 12 meses de 37% vs. 12%. A sobrevida global mediana foi de 24,0 meses com ivosidenibe + azacitidina *versus* 7,9 meses com placebo + azacitidina (HR 0,44; IC 95% 0,27–0,73; p=0,001). As taxas de remissão completa (47% vs. 15%) e de remissão completa/remissão completa com recuperação hematológica parcial (53% vs. 18%) também favoreceram significativamente o braço com ivosidenibe (p<0,001 para ambas). Neutropenia (30,6%), anemia (26,4%) e

trombocitopenia (25,0%) de Grau ≥ 3 foram frequentes, porém a recuperação hematológica geral foi mais rápida e duradoura no grupo sob terapia-alvo. O índice de infecções graves e de neutropenia febril foi numericamente inferior no braço com ivosidenibe ³

Em um estudo publicado em 2024 com os dados de seguimento prolongado de 28,6 meses, a sobrevida global mediana permaneceu robusta em 29,3 meses no braço ivosidenibe *versus* 7,9 meses no braço placebo (HR 0,42; IC 95% 0,27–0,65; $p < 0,0001$), com maior conversão para independência transfusional (53,8% vs. 17,1%).⁴

Uma limitação importante do AGILE é o uso de azacitidina isolada como comparador — a combinação azacitidina + venetoclax tornou-se padrão de cuidado concorrente durante a condução do estudo, o que limita a interpretação comparativa direta entre esses dois regimes. Apesar disso, as diretrizes internacionais e nacionais respaldam o ivosidenibe + azacitidina como um padrão de tratamento de primeira linha altamente eficaz para pacientes com LMA e mutação IDH1 que possuem contraindicação à quimioterapia intensiva.

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dos Estados Unidos incluiu a combinação de ivosidenibe + azacitidina aprovada pela FDA americana como terapia de primeira linha com recomendação de Categoria 1 para pacientes recém-diagnosticados com mutação IDH1 que não possuem indicação para indução intensiva.^{5,6}

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e *European LeukemiaNet* (ELN) recomendam a triagem molecular rápida no diagnóstico da LMA. Para indivíduos com mutação no gene IDH1 identificada e inadequados para quimioterapia de alta intensidade, o esquema baseado no estudo AGILE é listado como uma opção preferencial de primeira linha.⁷

A agência NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) emitiu recomendação favorável ao uso do ivosidenibe com azacitidina pelo NHS, enfatizando o ganho de sobrevida e a menor toxicidade hematológica em comparação com outras abordagens.⁸

A canadense CDA-AMC emitiu uma recomendação final favorável ao reembolso público do Tibsovo® em combinação com a azacitidina para adultos recém-diagnosticados com LMA mutada para IDH1 R132 que possuam contraindicações formais à quimioterapia intensiva. A agência define como população elegível pacientes com idade igual ou superior a 75 anos, *performance status* ECOG igual ou maior que 2, ou com disfunções orgânicas graves (cardíaca, pulmonar, renal ou hepática).⁹

Sociedades Brasileiras de Hematologia e Hemoterapia (SBHH) e de Oncologia Clínica (SBAO) passaram a incorporar essa recomendação logo após a aprovação regulatória da ANVISA.¹⁰ No âmbito da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), ainda não existe uma Diretriz de Utilização específica do Ivosidenibe (Tibsovo®) para a Leucemia Mieloide Aguda.

A CONITEC, em maio de 2026, por meio da PORTARIA SCTIE/MS Nº 30, DE 12 DE JUNHO DE 2026 tornou pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o venetoclax em combinação com azacitidina para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada e inelegível à quimioterapia intensiva, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.¹¹

As evidências disponíveis apontam para eficácia comparável, mas não diretamente comparada em ensaio randomizado *head-to-head*. Ambas as combinações (ivosidenibe+azacitidina e venetoclax+azacitidina) demonstram benefício substancial em pacientes com LMA IDH1-mutada não elegíveis para quimioterapia intensiva, mas os dados disponíveis são indiretos (análises de subgrupo e comparações indiretas), não comparações prospectivas diretas entre os dois regimes.

No estudo de fase 3 VIALE-A publicado em 2020, 431 pacientes com mutações IDH1 ou IDH2 incluídos, apresentaram incidência de remissão completa composta de 75,4% (n=286) com azacitidina + venetoclax *versus* 10,7% (n=145) no grupo controle (p<0,001), com sobrevida global em 12 meses de 66,8% *versus* 35,7% (HR 0,35; IC 95% 0,20–0,60; p<0,001).¹²

Uma análise combinada e específica por mutação publicada por Pollyea

e colaboradores relatou, no subgrupo IDH1-mutado isolado, taxa de remissão completa composta de 66,7% (vs. 9,1% com azacitidina isolada) e sobrevida global mediana de 15,2 meses (vs. 2,2 meses).¹³

Uma comparação indireta em rede (*network meta-analysis*) e um MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*) publicados em 2025 avaliaram especificamente ivosidenibe + azacitidina *versus* venetoclax + azacitidina em LMA IDH1-mutada recém-diagnosticada: ambos os métodos indicaram sobrevida global numericamente favorável para ivosidenibe + azacitidina em relação a venetoclax + azacitidina.¹⁴

Não existe ensaio randomizado comparando diretamente as duas combinações; a ausência dessa comparação direta é uma limitação reconhecida na literatura. Pode-se afirmar que ambos os regimes têm recomendação categoria 1 do NCCN para esse cenário clínico.

O quadro clínico descrito no presente auto não configura urgência conforme a Resolução CFM nº 1451/1995. No entanto, um elevado tempo de espera para início da terapia com o medicamento proposto pode expor o paciente ao risco de complicações como falência da medula óssea, pancitopenia grave, perda de *performance status* e redução da chance de resposta ao tratamento.¹⁵

IV – CONCLUSÃO:

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se de paciente de 74 anos, portador de Leucemia Mieloide Aguda com mutação patogênica do gene IDH1, em progressão hematológica, com doença ativa e grave;

Considerando que o medicamento ivosidenibe possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e está indicado em bula para o manejo do quadro clínico apresentado, conforme relatório médico;

Considerando que existem evidências científicas confiáveis que sustentam a indicação do tratamento proposto com ivosidenibe + azacitidina para o quadro clínico descrito com eficácia e segurança aceitáveis;

Considerando que as agências internacionais recomendam o uso do

ivosidenibe com azacitidina justificado pelo ganho de sobrevida e a menor toxicidade hematológica em comparação com outras abordagens;

Este NATJUS considera a presente demanda como **justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

1) BRASIL. PORTARIA Nº 834, DE 05 DE SETEMBRO DE 2014. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto.**

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt//leucemia-mieloide-aguda-do-adulto-diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas>

2) ANVISA.

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112780089>

3) Pau Montesinos Fernandez, Christian Recher, Vadim Doronin, Rodrigo T. Calado, Jun Ho Jang, Yasushi Miyazaki, Jianxiang Wang, Diego A Gianolio, Scott R. Daigle, Thomas Winkler, Vickie Zhang, Peter Paschka. **AGILE: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Ivosidenib in Combination with Azacitidine in Adult Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation.** Blood. Date: 13 November 2019. Page: 2593. Volume 134, Supplement 1.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118605221>

4) Jen W-Y, Kantarjian H, Kadia TM, DiNardo CD, Issa GC, Short NJ, et al. **Combination therapy with novel agents for acute myeloid leukaemia: Insights into treatment of a heterogenous disease.** Br J Haematol. 2024; 205(1): 30–47. <https://doi.org/10.1111/bjh.19519>.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.19519>

5) NCCN. **Guidelines for patients. Acute Myeloid Leukemia.** 2026.

<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/aml-patient.pdf>

6) FDA. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ivosidenib-combination-azacitidine-newly-diagnosed-acute-myeloid-leukemia>

- 7) Zeidan AM, Wang E. **Advancing AML Treatment: Evidence-Based Regimens and Guideline Updates for Targeted Treatments in R/R AML.** Blood Lymphat Cancer. 2025 Jul 2;15:69-75. doi: 10.2147/BLCTT.S548242. PMID: 40630561; PMCID: PMC12235439.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12235439/>
- 8) NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta979/documents/674>
- 9) CDA-AMC. <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/PC0349>
- 10) Manual de Oncologia Clínica do Brasil. <https://www.mocbrasil.com/canaismoc/noticias/pub/ivosidenibe-e-aprovado-pela-anvisa-para-o-tratamento-da-leucemia-mieloide-aguda-com-mutacao-idh1-r132>
- 11) CONITEC. PORTARIA SCTIE/MS Nº 30, DE 12 DE JUNHO DE 2026. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o venetoclax em combinação com azacitidina para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada e inelegível à quimioterapia intensiva, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.
<https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-30-de-12-de-junho-de-2026-712054830>
- 12) Courtney D. DiNardo, M.D., Brian A. Jonas, M.D., Ph.D., Vinod Pullarkat, M.D., Michael J. Thirman, M.D., Jacqueline S. Garcia, M.D., Andrew H. Wei, M.B., B.S., Ph.D., Marina Konopleva, M.D., Ph.D., and Keith W. Pratz. **Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia.** Published August 12, 2020. N Engl J Med 2020;383:617-629. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971. VOL. 383 NO. 7.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2012971>
- 13) Pollyea DA, DiNardo CD, Arellano ML, Pigneux A, Fiedler W, Konopleva M, Rizzieri DA, Smith BD, Shinagawa A, Lemoli RM, Dail M, Duan Y, Chyla B, Potluri J, Miller CL, Kantarjian HM. **Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations.** Clin Cancer Res. 2022 Jul 1;28(13):2753-2761. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3467. PMID: 35046058; PMCID: PMC9365354.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046058/>

14) Gil-Sierra MD, Mantopoulos T, Barouma I, Hauch O, Teng Z, Fernandez C, Corbet S, Schlueter M. **Indirect treatment comparison of ivosidenib and other therapies in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia.** Future Oncol. 2025 Jul;21(17):2225-2235. doi: 10.1080/14796694.2025.2515778. Epub 2025 Jun 10. PMID: 40491347; PMCID: PMC12239766.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40491347/>

15) CFM.

https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/1995/1451_1995.pdf

VI – DATA:

06/10/2026

NATJUS – TJMG