

Nota Técnica 100229

Data de conclusão: 11/10/2022 20:37:20

Paciente

Idade: 2 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 100229

CID: C92 - Leucemia mielóide

Diagnóstico: Leucemia mielóide aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: AZACITIDINA

Via de administração: EV

Posologia: azacitidina 100 mg, administrar 40 mg, 1x ao dia, via endovenosa, por 7 dias, por 6 ciclos, totalizando 42 frascos

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: AZACITIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AZACITIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: AZACITIDINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: AZACITIDINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A azacitidina é um análogo da pirimidina que inibe as DNA/RNA metiltransferases de maneira a alterar a expressão gênica das células (incluindo re-expressão de genes relacionados à diferenciação celular e supressores tumorais) (4). Como efeitos adversos preocupantes estão mielossupressão com citopenias importantes e demanda transfusional, reações cutâneas no sítio de infusão da droga (quando usado de maneira subcutânea), síndrome de lise tumoral, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade (4).

O estudo avaliou o uso de azacitidina na dose de 75 mg/m² como terapia de ponte para transplante alogênico de medula óssea (TMO) (5). Trata-se de um estudo clínico de fase 2, que teve como desfecho primário a taxa de resposta objetiva (completa ou parcial) após 3 ciclos de azacitidina entre pacientes com LMMJ com idade entre 1 mês e 18 anos, com mutações somáticas pertinentes ou diagnóstico de neurofibromatose tipo 1, monocitose, < 20% de blastos em sangue periférico, performance status > 60% além de função renal, hepática e pulmonar normais (5). O estudo contou com 18 participantes, com idade mediana de 2,1 anos, 2 pacientes apresentaram progressão da doença antes do término dos dois primeiros ciclos, e 11 apresentaram resposta parcial ao tratamento (61%, IC95% 26 a 74%). Dezesete pacientes realizaram transplante alogênico de medula óssea (94%) após seguimento mediano de 27 meses, 90% dos pacientes estavam vivos. Este estudo apresenta diversas limitações, como potencial viés de seleção (não apresenta fluxograma de inclusão de pacientes e o total de pacientes avaliados), emprego de desfecho substituto, ausência de braço comparador, de maneira que não se pode avaliar a sua eficácia perante terapias ativas. Seis participantes do estudo apresentaram toxicidade graus 3-4 e 1 paciente teve o tratamento descontinuado por dor abdominal.

A partir da prescrição médica e após consulta à tabela CMED em setembro de 2022 foi elaborada a tabela acima que estima o custo total do tratamento pleiteado.

Não foram encontradas análises de custo efetividade pertinentes ao caso em tela.

Este medicamento tem aprovação para uso para esta indicação nos Estados Unidos (FDA) e na Europa (EMA) para crianças com mais de 1 mês de idade. Avaliação de incorporação desta tecnologia para LMMJ em países com sistema de saúde semelhante ao nosso também não foi encontrada.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto quando comparado com terapias ativas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável pelos seguintes motivos:

1. A evidência científica disponível apresenta limitações importantes para estabelecer a eficácia do tratamento perante a alternativas adequadas e disponíveis. Logo, existe razoável dúvida a respeito do seu valor terapêutico frente a estas alternativas.
2. Existência de alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
3. Tratar-se de terapia onerosa para o sistema de saúde.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: [1. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. Blood. 12 de fevereiro de 2015;125\(7\):1083–90.](#)
[2. Juvenile myelomonocytic leukemia - UpToDate \[Internet\]. \[citado 3 de outubro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/juvenile-myelomonocytic-leukemia?search=JMML&source=search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/juvenile-myelomonocytic-leukemia?search=JMML&source=search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=default&display_rank=1\)](#)
[3. Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation \(HSCT\) in children with juvenile myelomonocytic leukemia \(JMML\): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. Blood. 1o de janeiro de 2005;105\(1\):410–9.](#)
[4. Azacitidine: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 25 de outubro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\)](#)
[5. Niemeyer CM, Flotho C, Lipka DB, Starý J, Rössig C, Baruchel A, et al. Response to upfront azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia in the AZA-JMML-001 trial. Blood Adv. 27 de julho de 2021;5\(14\):2901–8.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela apresenta diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ). Este diagnóstico foi estabelecido em junho de 2022, conforme laudo médico anexado ao processo (vide Evento 1, LAUDO 5, Página 1). Tem como plano terapêutico realizar um transplante alogênico de medula óssea com intenção curativa, como terapia até o

transplante pleiteia o medicamento azacitidina.

A LMMJ é uma neoplasia mieloproliferativa crônica caracterizada pela produção exacerbada de células de linhagem granulocítica e monocitária que infiltrarão diferentes órgãos, como o baço, fígado, pulmão e trato gastrointestinal (1). A avaliação clínica apresentam palidez, febre, petéquias e equimoses, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenomegalia e, ao hemograma, apresentam anemia, leucocitose (geralmente menor do que 100.000 leuco/mm³) (1). Representa 2-3% de todos os cânceres pediátricos, e acomete meninos em frequência até 3 vezes maior do que meninas e a idade mediana ao diagnóstico é de 2 anos, está associada a neurofibromatose tipo 1, síndrome de Noonan e mutações do gene CBL (1,2). Trata-se de patologia agressiva com expectativa estimada de 10-12 meses de vida se não for adequadamente tratada (1).

O transplante alogênico de medula óssea é potencialmente curativo, conforme série de casos de registro europeu. Entre 100 pacientes com LMMJ que receberam um enxerto de células tronco hematopoiéticas, a taxa de mortalidade não relacionada a recaída (TRM) foi de 13% e taxa de recaídas de 35% (3). Neste estudo de coorte, a sobrevida geral livre de recaída em 5 anos foi estimada em 55 e 49% para transplantes de doador aparentado e não aparentado respectivamente. Em alguns casos, pode-se abrir mão do transplante, como para pacientes com mutação germinativa do gene CBL, síndrome de Noonan e mutação somática da via do RAS com hemoglobina F e plaquetometria normais. O papel de outros tratamentos para esta patologia ainda é discutível, medicamentos como citarabina em baixas doses ou mercaptopurina são utilizados para controlar sintomas e leucocitose (2).