

Nota Técnica 101367

Data de conclusão: 19/10/2022 17:59:54

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Pedro do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 101367

CID: D46.0 - Anemia refratária sem sideroblastos

Diagnóstico: Anemia refratária sem sideroblastos

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: SC

Posologia: Azacitidina 100 mg/amp. Aplicar 150 mg, subcutâneo, por 07 dias, com descanso de 21 dias (ciclo de 28 dias), por 6 ciclos. 60 ampolas no total.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: AZACITIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: transfusões, medidas de suporte, fator de crescimento de colônia de granulócitos e transplante alogênico de medula óssea. Recentemente, em relatório nº 698 da CONITEC, aprovou-se a ampliação do uso da Alfaeopetina no SUS para pacientes com Síndrome Mielodisplásica de baixo risco, a portaria do SCTIE/MS de nº 45/2022 foi publicada em 18/05/2022 e encontra-se em período de regularização do seu fornecimento (5). Cabe ressaltar no entanto que 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) (6). 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 (6).

Em estudo clínico de fase II conduzido por Fili e colaboradores (7), pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1 com anemia sintomática com necessidade de transfusões sem resposta prévia a EPO ou com baixa probabilidade de resposta a EPO (dose < 500 mUI/mL) ou plaquetopenia com necessidade de transfusões ou leucopenia persistentemente baixa receberam azacitidina na dose de 75 mg/m² por 5 dias por até 8 ciclos. O objetivo do estudo era avaliar a eficácia e toxicidade da azacitidina nesta situação e para tanto usaram os critérios do International Working Group (IWG) (7). O estudo contou com 32 participantes, sendo que 26 apresentavam anemia sintomática como critério de inclusão. Ao término do período de avaliação, 2 pacientes faleceram, 10 (35%) apresentaram resposta hematológica objetiva e dos que apresentavam dependência transfusional de hemácias 7 (33%) estavam independentes de transfusão ao final do tratamento (7). Neutropenia ocorreu como efeito adverso em 47% dos casos, trombocitopenia ocorreu em 19% dos casos. Qualidade de vida não foi avaliada neste estudo.

Em estudo de fase II, 113 pacientes foram randomizados a receber azacitidina (75 mg/m² por 3 dias) ou decitabina (20 mg/m² por 3 dias) para tratamento de SMD de risco baixo ou intermediário-1 (8). Neste estudo, cerca de 19% dos participantes utilizaram fatores de crescimento como terapia para SMD previamente. O critério de resposta utilizada foi o do IWG, que considera diversos aspectos. A taxa de resposta global da coorte foi de 62%, sendo que 32% apresentaram critérios para resposta completa. No subgrupo de pacientes que apresentavam dependência de transfusões no arrolamento do estudo 25% (15/59) evoluíram com melhora do hemograma e independência de transfusões (8).

Entre pacientes com SMD de alto risco seu uso foi avaliado em dois grandes ensaios clínicos randomizados. No primeiro, Silverman e colaboradores (9), publicado em 2002, randomizaram 191 pacientes para tratamento com azacitidina ou cuidado de suporte (após um intervalo mínimo de 4 meses de cuidados de suporte, os pacientes cuja doença estava piorando eram

autorizados a passar para o tratamento com azacitidina). Resposta ao tratamento ocorreu em 60% dos pacientes no braço azacitidina (7% de resposta completa, 16% de resposta parcial, 37% com melhora) em comparação com 5% (melhora) recebendo cuidados de suporte ($P<0,001$). O tempo médio para a transformação leucêmica ou morte foi de 21 meses para azacitidina versus 13 meses para cuidados de suporte ($P=0,007$). A transformação para leucemia mielóide aguda ocorreu como o primeiro evento em 15% dos pacientes no braço da azacitidina e em 38% dos que receberam cuidados de suporte ($P=0,001$). Eliminando o efeito de confusão do crossover (mudança de grupo) precoce para azacitidina, uma análise após 6 meses mostrou SG média de 18 meses para azacitidina e 11 meses para cuidados de suporte ($P=0,03$) (9).

Já o estudo de Fenaux e colaboradores (10), publicado em 2009, é um ensaio clínico randomizado aberto, que avaliou a eficácia da azacitidina versus tratamento convencional (incluindo medidas de suporte e quimioterápicos) em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto grau. O desfecho primário foi sobrevida global. Foram incluídos 179 pacientes no grupo intervenção e 179 no grupo controle. A mediana de sobrevida entre os pacientes que receberam azacitidina foi de 24,6 meses versus 15,0 meses entre aqueles que receberam tratamento usual (razão de risco 0,58; IC95% 0,43 a 0,77). Após dois anos de seguimento, 50,8% dos pacientes no grupo azacitidina estavam vivos, ao passo que esse número foi de 26,2% no grupo controle ($P<0,001$), o que significa que seria preciso tratar 4 pacientes para evitar 1 morte em dois anos (10).

No Reino Unido, em recomendações emitidas tanto pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) quanto pelo Scottish Medicines Consortium (SMC), o uso de Azacitidina é recomendado para pacientes com SMD de alto risco, Leucemia Mielomonocítica Crônica com 10-29% de Blastos, Leucemia Mieloide Aguda com 20-30% de Blastos (11,12). O fabricante acordou em fornecer a medicação mediante desconto acordado com o sistema de saúde destes países.

Não encontramos análise econômica sobre a azacitidina na condição em questão levando em consideração a realidade brasileira. Um estudo canadense encontrou uma razão incremental de custo-efetividade de CAN\$ 86.182,00 por QALY ganho considerando todos os comparadores, podendo chegar a CAN\$ 2.152,00 considerando como comparador quimioterapia convencional mais medidas de suporte (13). A conclusão final foi de que a azacitidina estava dentro do limiar de custo aceitável para o sistema público canadense.

Foi encontrado também um estudo conduzido considerando o sistema de saúde espanhol, utilizando modelagem de Markov e considerando os dados do estudo de Fenaux como principal parâmetro de efetividade para o modelo (14). A azacitidina foi superior aos melhores cuidados de suporte e à quimioterapia de baixa dose em termos de anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (1,82 e 2,03 QALYs ganhos, respectivamente). A relação custo-eficácia incremental foi de € 39.610 por ano de vida ajustado pela qualidade ganho versus melhores cuidados de suporte e de € 30.531 por ano de vida ajustado pela qualidade ganho versus quimioterapia de baixa dose.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto para SMD de baixo risco.

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

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar de existir evidência de qualidade metodológica suficiente para sustentar a indicação de azacitidina para o uso em síndrome mielodisplásica de alto risco, o mesmo não se observa para as SMD de baixo risco. A evidência médica encontrada consiste essencialmente de estudos de fase II, sem braço comparador adequado, de maneira que restam dúvidas razoáveis acerca do benefício do medicamento pleiteado em relação a medidas de suporte. Ademais, existem alternativas terapêuticas que podem ser utilizadas pela parte.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

- [1. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 1o de outubro de 2020;383\(14\):1358–74.](#)
- [2. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. novembro de 2020;95\(11\):1399–420.](#)
- [3. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†□. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. fevereiro de 2021;32\(2\):142–56.](#)
- [4. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Bennett JM, Borate U, Brunner AM, et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. fevereiro de 2022;20\(2\):106–17.](#)
- [5. 20220520 relatorio 698 alfaepoetina smdbr.pdf \[Internet\]. \[citado 16 de outubro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220520_relatorio_698_alfaepoetina_smdbr.pdf\]\(https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220520_relatorio_698_alfaepoetina_smdbr.pdf\)](#)
- [6. Azacitidine: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 25 de outubro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\)](#)
- [7. Fili C, Malagola M, Follo MY, Finelli C, Iacobucci I, Martinelli G, et al. Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 de junho de 2013;19\(12\):3297–308.](#)
- [8. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. Blood. 28 de setembro de 2017;130\(13\):1514–22.](#)
- [9. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 de maio de 2002;20\(10\):2429–40.](#)
- [10. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. março de 2009;10\(3\):223–32.](#)
- [11. azacitidine \(Vidaza\) \[Internet\]. Scottish Medicines Consortium. \[citado 9 de agosto de 2022\]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/azacitidine-vidaza-resubmission-58909/>](#)

- [12. 1 Guidance | Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia | Guidance | NICE \[Internet\]. NICE; \[citado 9 de agosto de 2022\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/chapter/1-Guidance>](https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/chapter/1-Guidance)
- [13. Levy AR, Zou D, Risebrough N, Buckstein R, Kim T, Brereton N. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes. *Curr Oncol Tor Ont.* fevereiro de 2014;21\(1\):e29-40.](#)
- [14. Crespo C, Moreno E, Sierra J, Serip S, Rubio M. Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. *Health Econ Rev.* 5 de dezembro de 2013;3\(1\):28.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatório médico (Evento 1, LAUDO 8, Páginas 1 e 2), datado de junho de 2022, a parte autora tem diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica e apresenta pancitopenia. Atualmente recebe transfusões de concentrados de hemácias. Para justificar a escolha do medicamento a prescritora cita que este tratamento ‘é preconizado como primeira linha para paciente mesmo com risco baixo (Escore de risco IPSS revisado)’ e ‘não existe medicação disponível pelo SUS/CACO para tratamento da patologia desse paciente, por isso pedido judicial’.

Síndrome mielodisplásica refere-se a um conjunto de neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação anômala de células precursoras do sangue causadas por alterações citogenéticas recorrentes que provocam citopenias (ou seja, anemia, trombocitopenia e/ou neutropenia em graus variados) e alterações morfológicas nas células do sangue (displasias). Essa doença também é caracterizada pelo risco de transformação em leucemia mielóide aguda ou evolução clonal. Acomete preferencialmente homens, com uma incidência anual estimada entre 4 a 5 casos por 100.000 habitantes. A idade é um fator de risco importante e a incidência anual pode chegar a mais de 50 casos por 100.000 habitantes entre aqueles com mais de 80 anos e mediana de idade ao diagnóstico de 70 anos (1).

O diagnóstico é estabelecido através da avaliação clínica de paciente com citopenia inexplicada e exames complementares como hemograma, biópsia de medula óssea, mielograma e cariótipo (1,2). O prognóstico desses pacientes é muito variado, sendo a classificação de risco definida pela chance de evolução clonal e óbito. Existem diversos instrumentos para estimar o prognóstico desses pacientes e o mais utilizado é o International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R), que leva em conta a intensidade das citopenias, a porcentagem de blastos na medula óssea e as alterações citogenéticas (1,2), e sendo a sobrevida mediana estimada de 8,8 anos, 5,3 anos, 3 anos, 1,6 anos e 0,8 anos para os estratos de muito baixo risco, baixo risco, risco intermediário, alto risco e muito alto risco respectivamente (1).

O tratamento atual das SMD de baixo risco, IPSS-R < 3,5, consiste em seguimento vigilante, transfusões, terapia de quelação de ferro, agentes estimulantes da eritropoiese e imunossupressão (2). O uso de hipometilantes nas SMDs de baixo grau ou baixo risco fica relegado a um número restrito de casos que apresenta níveis de eritropoetina sérica maiores do que 500 mU/mL sendo o uso de azacitidina relegado a segunda linha de tratamento em grande parte dos casos, conforme verificado em dois consensos (3,4) e em duas revisões narrativas (1,2). Entre pacientes com doença de alto risco, IPSS-R > 3,5, o tratamento consiste

no uso em hipometilantes (como a Azacitidina e a Decitabina) ou terapia de indução (combinação de Daunorrubicina e Arabinosídeo-C) seguido de transplante alogênico de medula óssea para pacientes candidatos [\(2\)](#).