

Nota Técnica 59259

Data de conclusão: 20/12/2021 21:20:39

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/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 59259

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: Leucemia mielóide aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e cópia de prontuário médico com exames anatomopatológicos (biópsia de medula óssea), laboratoriais e de imagem

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 84 frascos. Aplicar 160 mg SC 1x/dia, por 7 dias, a cada 28 dias, por no mínimo 6 meses

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: quimioterapia sem a azacitidina

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AZACITIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.451,68

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 inibidor da DNA metiltransferase análogo da citidina, sendo chamada de agente hipometilante. Originalmente, pensava-se que a atividade antineoplásica primária da azacitidina era a interferência com metabolismo ácido, com efeito citotóxico direto. No entanto, foi posteriormente demonstrado que a azacitidina é preferencialmente tóxica para células malignas em proliferação, mas não para a replicação de células saudáveis. Outras investigações ampliaram essas observações e mostraram que a azacitidina teve outros efeitos anticancerígenos adicionais além da citotoxicidade direta (2).

O estudo que melhor avaliou o uso da azacitidina em pacientes com LMA foi publicado em 2015 (estudo AZA-AML-001) (3). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto, de fase 3 que avaliou a eficácia e segurança da azacitidina versus regimes de tratamento convencionais em 488 pacientes com idade ≥ 65 anos com LMA recentemente diagnosticada, com $>30\%$ de blastos na medula óssea e inelegíveis para TMO. Os pacientes também precisavam apresentar boa reserva funcional (ECOG menor ou igual a 2). Devido aos critérios de inclusão do estudo predefinidos, muitos pacientes tinham características basais que geralmente estão associadas a um prognóstico adverso: 54% dos pacientes tinham ≥ 75 anos de idade, porcentagem mediana de blastos foi de 72% e mais de um terço dos pacientes (35%) tiveram citogenética de alto risco. Antes da randomização, um tratamento convencional (quimioterapia de indução padrão ou quimioterapia com baixa dosagem ou apenas cuidados de suporte) foi pré-selecionado para cada paciente. Os pacientes foram então randomizados para receber azacitidina (n=241) ou este tratamento pré definido (n=247). Após um acompanhamento médio de 24,4 meses, a sobrevida global dos pacientes tratados com azacitidina foi 3,8 meses maior do que dos pacientes tratados com tratamento convencional: 10,4 vs. 6,5 meses, respectivamente. Embora essa melhora possa ser considerada clinicamente significativa, o desfecho primário não foi estatisticamente significativo: razão de risco (HR) de 0,85; IC95% 0,69 a 1,03; P=0,10; sendo observada uma convergência das curvas de Kaplan-Meier em aproximadamente 22 meses indicando não haver diferença de sobrevida em longo prazo nos dois braços do estudo. Entretanto, as taxas de sobrevivência de um ano com azacitidina e tratamento convencional foram 46,5% e 34,2%, respectivamente (diferença de 12,3%; IC95%, 3,5% a 21,0%).

Outros dois estudos observacionais avaliaram a resposta a azacitidina em pacientes com LMA (4,5). O primeiro avaliou 47 pacientes com doença refratária ou recidivante após pelo menos um curso de quimioterapia intensiva tratados com 5-azacitidina em três instituições francesas diferentes (4). A taxa de resposta global foi de 38%, incluindo remissão completa em 21%, remissão parcial em 11% e melhora hematológica em 6% dos casos. O tempo médio para recidiva foi de 6 meses. A sobrevida global mediana foi de 9 meses (não alcançada pelos respondentes vs. 4,5 meses para os pacientes que não responderam, P=0,0001). A porcentagem de blastos da medula óssea $<20\%$ foi o único fator prognóstico independente identificado por análise multivariada para resposta geral (P=0,0013) e sobrevida (P=0,0324).

Os eventos adversos de grau 3/4 relacionados ao medicamento foram toxicidades hematopoiéticas (38%) e infecção (32%). O segundo estudo avaliou 302 pacientes com LMA e de um registro austríaco (4). A taxa de resposta geral foi de 48% e a sobrevida global média foi de 9,6 meses (IC95% 8,53 a 10,7).

Os eventos adversos comuns associados à azacitidina incluem citopenias do sangue periférico, mielossupressão, náuseas, vômitos e reações no local da injeção.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Sobrevida global semelhante ao uso de tratamento convencional

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

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica sobre o uso de azacitidina no tratamento de adultos com LMA, não elegíveis para TMO e com mais de 30% de blastos na medula óssea é proveniente de um estudo que não demonstrou benefício robusto em sobrevida global em comparação ao tratamento convencional. A paciente em tela já fez uso de um dos tratamentos chamados convencionais, logo, já foi submetida a um tratamento com resultado semelhante ao pleiteado. Além disso, em análise realizada por agência internacional o tratamento foi considerado não custo-efetivo, além de apresentar incertezas acerca de seu benefício superior ao tratamento padrão disponível (citarabina em baixa dose)

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Leucemia Mieloide Aguda do Adulto. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/LeucemiaMieloideAguda-Adulto.pdf>
2. Schuh AC, Döhner H, Pleyer L, Seymour JF, Fenaux P, Dombret H. Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Aug;116:159-177.
3. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, Falantes J, Noppeney R, Stone RM, Minden MD, McIntyre H, Songer S, Lucy LM, Beach CL, Döhner H. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291. Epub 2015 May 18.
4. Ivanoff S, Gruson B, Chantepie SP, Lemasle E, Merlusca L, Harrivel V, Charbonnier A,

Votte P, Royer B, Marolleau JP. 5-Azacytidine treatment for relapsed or refractory acute myeloid leukemia after intensive chemotherapy. *Am J Hematol.* 2013 Jul;88(7):601-5.

5. Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M, Linkesch W, Stauder R, Pfeilstocker M, Schreder M, Tinchon C, Sliwa T, Lang A, Sperr WR, Krippel P, Geissler D, Voskova D, Schlick K, Thaler J, Machherndl-Spandl S, Theiler G, Eckmüllner O, Greil R. Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *Ann Hematol.* 2014 Nov;93(11):1825-38.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. Technology appraisal guidance [TA399]. Published date: 27 July 2016. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta399/chapter/1-Recommendations>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) com diagnóstico em janeiro de 2021. Na biópsia de medula óssea apresenta proliferação de blastos que perfaz cerca de 30% do volume celular total. É informado que a paciente não é elegível para a terapia padrão de indução da LMA, em função da idade e do status funcional. Foi, então, tratada com citarabina em doses baixas (protocolo LDAC), com a finalidade de controle temporário da doença, de 21/01 a 26/01/2021. Nesse contexto é pleiteado azacitidina, com objetivo de aumento de sobrevida, melhora da qualidade de vida e diminuição das intercorrências relacionadas à doença. Como comorbidades a paciente apresenta hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito tipo 2 (DM2), obesidade e asma.

As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e conseqüente acúmulo dessas células transformadas. A leucemia mielóide aguda (LMA) é caracterizada por uma parada maturativa nas fases iniciais da diferenciação celular, levando à redução dos elementos normais no sangue periférico. O evento inicial que determina a proliferação neoplásica é desconhecido, mas é resultante de mutação somática e ocorre na célula-tronco comprometendo a maturação da linhagem mielóide. 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. As deficiências da hematopoese na medula óssea, com a substituição das células normais por células imaturas que nela se acumulam, resultam numa insuficiência funcional medular que, em conseqüência, se expressa clinicamente por anemia, sangramentos, infecções e, muitas vezes, síndrome de hiperviscosidade (1).

O tratamento da LMA exige quimioterapia inicial de indução de remissão, com o objetivo de atingir remissão completa (RC) da doença e conseqüente restauração das células sanguíneas normais. Esta fase é seguida por uma terapia de pós-remissão com dois a quatro cursos de "consolidação" e, em alguns subtipos de LMA está indicado um tratamento mais prolongado chamado 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 alogênico de medula óssea (TMO) são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão (1).