

Nota Técnica 61150

Data de conclusão: 18/01/2022 16:49:47

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Petrópolis/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 Caxias do Sul

Tecnologia 61150

CID: D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada

Diagnóstico: Síndrome mielodisplásica, não especificada

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 frasco ampola 100 mg uso contínuo. Aplicar 129 mg SC por 7 dias a cada 28 dias

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? Não

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 do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AZACITIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.038,68

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 análogo nucleosídeo que inibe a DNA metiltransferase e também apresenta toxicidade direta às células hematopoiéticas anormais. Através de sua ação hipometilante, altera a replicação celular e possui ação antineoplásica [\(2\)](#).

A eficácia e segurança da azacitidina versus tratamento convencional em pacientes com síndromes mielodisplásicas foi avaliada por metanálise publicada em 2010 [\(6\)](#). Nesta, os principais critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados e controlados que compararam o efeito de agentes hipometilantes (azacitidina ou decitabina) com o tratamento convencional (suporte ou quimioterapia). O desfecho primário foi sobrevida global (SG) e os secundários foram mortalidade em três meses, mortalidade relacionada ao tratamento, tempo para transformação em leucemia mielóide aguda, resposta hematológica e morte. Foram incluídos na metanálise quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando análise de 952 pacientes, e dois dos estudos avaliaram a azacitidina versus tratamento de suporte (os outros dois avaliaram uso de decitabina). A mediana de idade dos pacientes foi ao redor de 70 anos e o uso de agentes hipometilantes resultou em uma maior sobrevida global (razão de riscos 0,72 IC95% 0,60-0,85) e maior tempo para transformação ou morte (razão de risco 0,69, IC95% 0,58-0,82).

Cabe considerar isoladamente os dois ensaios clínicos incluídos na revisão citada que avaliaram especificamente a azacitidina. O estudo de Silverman e colaboradores [\(7\)](#), publicado em 2002, randomizou 191 pacientes para tratamento com azacitidina ou cuidados 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 ($P=0,03$).

Já o estudo de Fenaux e colaboradores [\(8\)](#), 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% 0,43-0,77). 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhor taxa de resposta, aumento de sobrevida global

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

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Existe evidência de qualidade metodológica suficiente para sustentar a indicação de azacitidina para o uso em síndrome mielodisplásica, sendo o aumento da sobrevida global seu maior benefício, com magnitude de efeito importante. Análises econômicas conduzidas considerando outras perspectivas apontam na direção de que essa intervenção está dentro de limiares de custo-efetividade razoáveis.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). [Internet]. [citado em dezembro de 2020]. Disponível em: <https://abhh.org.br>
2 - Germing U, Schroeder T, Kaivers J, Kündgen A, Kobbe G, Gattermann N. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. Expert Rev Hematol. 2019;12(10):893-908.
3 - Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A. Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. Hemasphere. 2019;3(6):e314.
4 - Schrier SL, Estey EH. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. UpToDate. 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myelodysplastic-syndromes>
5 - Montoro J, Yerlikaya A, Ali A, Raza A. Improving Treatment for Myelodysplastic Syndrome Patients. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(12):66.
6 - Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome--a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2010 Feb;95(2):303–10.
7 - Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, 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. 2002;20(10):2429-2440. doi:10.1200/JCO.2002.04.117.
8 - 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. 2009 Mar;10(3):223–32.

- 9 - 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*. 2014 Feb;21(1):e29–40.
- 10 - 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*. 2013 Dec 5;3(1):28.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a paciente foi diagnosticada com síndrome mielodisplásica em janeiro de 2020. Inicialmente não houve necessidade de tratamento específico; em seguida, evoluiu com leucocitose e recebeu tratamento com hidroxiureia por cinco meses, com estabilização do hemograma. Em janeiro de 2021 apresentou piora do hemograma e plaquetopenia; nova biópsia de medula óssea evidenciou progressão da mielodisplasia com excesso de blastos. Atualmente apresenta necessidade de transfusão de plaquetas de duas a três vezes por semana. Não consta no processo a classificação de risco conforme escore IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System). Entende-se pelo laudo anexado ao processo que pleiteia o uso de azacitidina no contexto de não realização de quimioterapia ou transplante de medula óssea.

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de distúrbios da medula óssea que se apresentam com um curso clínico diverso, caracterizadas pela deficiência na produção de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas). Nos Estados Unidos, a incidência da SMD é de 10 mil a 20 mil casos por ano, representando em torno de 40 a 80 casos a cada 1 milhão de habitantes (1).

O [IPSS-R](#) é um escore utilizado para classificar a SMD de acordo com o risco de progressão para formas mais agressivas da doença e, desta forma, individualizar o tratamento (3). Para pacientes com SMD de risco baixo a intermediário, o tratamento inclui principalmente cuidados de suporte, como antibióticos para infecção e transfusões de células vermelhas e plaquetas em casos de anemia sintomática e trombocitopenia, respectivamente (4). Há também opções de terapia de baixa intensidade (4), que inclui fatores de crescimento hematopoiéticos, azacitidina e decitabina (frequentemente referidos como agentes hipometilantes), terapia imunossupressora e lenalidomida (restrita a pacientes com SMD de baixo ou intermediário risco com deleção 5q) (5). Os tratamentos de baixa intensidade podem melhorar os sintomas e a qualidade de vida, mas não são curativos. Para pacientes com SMD de alto risco, os objetivos terapêuticos visam aumentar a sobrevida e reduzir o risco de evolução para leucemia aguda (2). O tratamento padrão para a SMD de alto risco envolve: transfusão de glóbulos vermelhos (TGV), cuja frequência está associada a importantes consequências tanto clínicas quanto econômicas (3); terapia de quelação de ferro; uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE); e transplante de medula óssea - atualmente, o transplante alogênico de células-tronco é a única opção potencialmente curativa na SMD (4).