

Nota Técnica 75075

Data de conclusão: 06/05/2022 14:29:48

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 75075

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: Leucemia mielóide aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): prontuário de atendimento com descrição de exames complementares e 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 100mg 14 ampolas por mês. Aplicar 2 ampolas 1x ao dia durante 7 dias. Ciclos mensais, previsão de 12 ciclos

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 pelas farmácias do 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: 1.031,50

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) (7). Entre os eventos adversos relacionados à azacitidina estão mielossupressão (que pode ser acompanhada de neutropenia e episódios infecciosos, além de anemia e plaquetopenia com necessidade de transfusões), hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e reações no sítio de infusão (7).

Em estudo conduzido por Fenaux e colaboradores (8,9), foi avaliada o uso de azacitidina em comparação com a melhor terapia disponível (MTD) para tratamento de SMD de alto risco e leucemia mielomonocítica crônica em primeira linha, sendo aceito tratamento com Ara-C em baixa doses, terapia intensiva de indução de remissão e terapia de suporte / cuidados paliativos. Foi conduzida análise de subgrupo entre pacientes idosos com leucemia mieloide aguda e baixa contagem de blastos, nesta subanálise o grupo controle mais frequentemente utilizado foi terapia de suporte (47% dos pacientes do grupo controle) (9). Neste estudo foi demonstrado benefício do uso de HMA sobre o grupo MTD, com HR para óbito de 0,47 (IC 95% 0,28-0,79, $p = 0,005$), com superioridade em sobrevida mediana (24,5 meses vs 16,1 meses). Em relação a segurança, pacientes tratados com azacitidina tiveram menos internações hospitalares e menos dias em internação hospitalar. A taxa de resposta completa foi 18% no grupo azacitidina e 16% no grupo MTD (8). Importante salientar entre as limitações pertinentes à validade interna deste estudo o grupo controle ser composto majoritariamente de terapia paliativa e cuidados de suporte e tratar-se de uma análise de subgrupo, em que o risco de associações fortuitas aumenta. Existe também limitação da sua aplicação ao caso em tela, que tem doença em situação de refratariedade, este estudo incluiu apenas pacientes virgens de tratamento (9).

Não foram encontrados estudos de intervenção prospectivos para o tratamento de Leucemia Mieloide Aguda recaída/refratária. Estudo observacional retrospectivo francês (10) avaliou o uso de Azacitidina entre pacientes com LMA em recaída após terapia de indução de remissão ou que apresentaram doença refratária à terapia intensiva, 'falha de indução'. Neste estudo 130 pacientes (63 = falha de indução; 67 = doença recaída), a maioria dos pacientes fez uso de doses usuais de azacitidina (72% receberam 75 mg/m²/dia a cada 7 dias) (10). Neste estudo, a sobrevida mediana da coorte foi de 8,4 meses, e a taxa de resposta completa foi 10% (10). Neste estudo, 120 pacientes foram avaliados para eventos adversos, após 4 ciclos de azacitidina, 62% dos pacientes apresentaram episódio séptico e 44% necessitaram de internação hospitalar. Dezoito por cento dos pacientes apresentaram episódio hemorrágico (10). Apenas 6/130 pacientes deste estudo de coorte apresentaram resposta e foram

encaminhados para transplante alogênico de medula óssea com intenção curativa.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto tendo em vista ausência de estudos comparativos entre pacientes com LMA refratária a receber azacitidina em monoterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência favorável ao uso dos hipometilantes no tratamento de SMD de alto risco e LMA com 20-30% de blastos em primeira linha, dadas as limitações do estudo apresentado. No cenário da doença recaída ou refratária, no entanto, existem dúvidas genuínas se há melhoras de desfechos com o uso de azacitidina em comparação com terapias de baixa intensidade disponíveis no SUS (como Ara-C em baixas doses ou Hidroxiureia) ou mesmo terapia de suporte (transfusões e antibióticoterapia).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Overview of acute myeloid leukemia in adults - UpToDate \[Internet\]. \[citado 23 de janeiro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 17 de setembro de 2015;373(12):1136–52.

3. Oliari C, Schiller G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia. Br J Haematol. janeiro de 2020;188(1):116–28.

4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 26 de janeiro de 2017;129(4):424–47.

5. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 7 de janeiro de 2016;127(1):62–70.

6. [Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia - UpToDate \[Internet\]. \[citado 17 de fevereiro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia?search=refractory%20AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia?search=refractory%20AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia?search=refractory%20AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

7. [Azacitidine: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 25 de outubro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_gener\]\(https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_gener\)](https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_gener)

[al&display_rank=1](#)

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.* março de 2009;10(3):223–32.

9. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1o de fevereiro de 2010;28(4):562–9.

10. Itzykson R, Thépot S, Berthon C, Delaunay J, Bouscary D, Cluzeau T, et al. Azacitidine for the treatment of relapsed and refractory AML in older patients. *Leuk Res.* fevereiro de 2015;39(2):124–30.

11. 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.

12. 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 laudo médico o paciente é portador de Leucemia Mieloide Aguda com alterações relacionadas a Mielodisplasia (apresenta displasia de duas linhagens e cariótipo complexo, sem descrição de monossomias). Realizou tratamento baseado em quimioterapia com esquema 7+3 (por 2 ciclos) e FLAG, porém sem resposta clínica satisfatória. Pleiteia tratamento com azacitidina.

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é neoplasia dos precursores hematopoiéticos de característica agressiva com manifestações clínicas graves como anemia, leucopenia, hiperleucocitose e plaquetopenia de rápida instalação (1). Apresenta potencial curativo com tratamento baseado em quimioterapia, e por vezes em transplante alogênico de medula óssea, sendo 35-40% dos pacientes curados com idade até 60 anos e 5-15% dos pacientes curados com idade acima de 61 anos (2). A incidência estimada da LMA é de 3,6 casos para cada 100.000 habitantes novos. A idade mediana do diagnóstico das LMAs é aproximadamente 67-68 anos, acomete homens e mulheres em taxa semelhante, e apresentam como fatores de risco doenças genéticas (exemplos: Síndrome de Down, Anemia de Fanconi, Disceartose Congênita, etc.), doenças hematológicas, mutações germinativas e exposições ao longo da vida, em particular, a radiação ionizante, aos benzenos e a agentes quimioterápicos como os utilizados para tratar os Linfomas Não Hodgkin (2). Quando a LMA ocorre após exposição a tratamentos antineoplásicos ou ‘evolui’ de condição hematológica pré-existente (Síndrome Mielodisplásica, Mielofibrose Primária, etc) ela é dita como Leucemia Mieloide Aguda Secundária, e apresenta um prognóstico clínico desfavorável (2), uma vez que estes apresentam uma menor taxa de resposta às quimioterapias convencionais (aproximadamente 40-50%) e piores taxa de sobrevida geral à longo prazo (menor do que 30% em 5 anos) (3).

O tratamento em primeira linha desta enfermidade depende do risco de recaída da doença, estabelecido pelas suas características genéticas e histórico do paciente, e resposta à terapêutica inicial (2,4), sendo considerado terapia de indução de remissão com combinação de

quimioterápicos (daunorrubicina e arabinosideo-C, por exemplo). Entre respondedores se faz consolidação com quimioterapia (usualmente arabinosideo-C em doses altas a moderadas) para pacientes avaliados como de risco baixo de recaída. Já entre os pacientes com risco intermediário a elevado de recaída da LMA, a terapia de eleição de consolidação é o transplante alogênico de medula óssea [\(5\)](#). Entre pacientes com doença em situação de refratariedade ou de recaída [\(6\)](#), os pacientes candidatos a terapia intensiva de resgate seguido de transplante alogênico de medula óssea ou terapia paliativa baseada em quimioterapia em baixa doses, terapia citorredutora, suporte transfusional.