

Nota Técnica 75371

Data de conclusão: 09/05/2022 15:47:18

Paciente

Idade: 83 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Sebastião do Caí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 75371

CID: C94.5 - Mielofibrose aguda

Diagnóstico: Mielofibrose 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: ALFAEPOETINA

Via de administração: IV

Posologia: eritropoetina 40.000 UI semanal

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ALFAEPOETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: danazol, talidomida em combinação com prednisona, esplenectomia e irradiação do baço.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ALFAEPOETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 8.516,75

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ALFAEPOETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Tecnologia: ALFAEPOETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A eritropoetina é um hormônio próprio produzido nos rins humanos essencial para diferenciação terminal das células vermelhas (3,4). A alfaepoetina é uma formulação sintética deste hormônio utilizada em doses farmacológicas para o tratamento de anemia em condições diversas (vide item 5.2), ao estimular a divisão e diferenciação dos progenitores hematopoiéticos da medula óssea comprometidos com a linhagem vermelha, o que resulta em aumento da contagem de reticulócitos e por consequência da hemoglobina e hematócrito. Como efeitos adversos preocupantes relacionados ao uso da alfaepoetina estão aumento do risco de trombooses venosas, infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular isquêmico e hemorrágico além de aumento da incidência de recaída de doenças oncológicas (3).

Cazzola e colaboradores (5) conduziram estudo de fase II entre 25 pacientes portadores de neoplasias hematológicas (doenças linfoproliferativas, síndrome mielodisplásicas, gamopatias monoclonais e doenças mieloproliferativas). Foram incluídos pacientes com hemoglobina < 10 g/dL, sem etiologia óbvia da anemia esclarecida e estes receberam eritropoietina humana recombinante na dose de 75 UI/Kg três por semana. O objetivo primário do estudo era atingir níveis hematimétricos > 10 g/dL sem necessidade de transfusões (5). Oito pacientes pararam a medicação do estudo, a maioria por progressão da doença de base e óbito, 1 paciente portador de mielofibrose por piora da esplenomegalia. Dos nove participantes portadores de MFP ou SMD nenhum apresentou melhora dos parâmetros hematimétricos.

Em estudo não randomizado de 13 casos com MFP com demanda de transfusões de concentrados de hemácias avaliou-se a eficácia da administração de eritropoetina recombinante de 4.000 UI 3 vezes por semana no tratamento da anemia (6). Tendo em vista a ausência de respostas essas doses foram incrementadas para 10.000 UI 3 vezes por semana e posteriormente para 10.000 UI 5 vezes por semana. Os desfechos de interesse foram hemoglobina > 11,5 g/dL e ausência de necessidade de transfusão, classificado como resposta completa, e redução de 50% da demanda de transfusões em 6 meses de seguimento, classificado como resposta parcial. Neste estudo apenas dois pacientes não apresentaram resposta completa, cabe ressaltar que 4 pacientes utilizaram danazol além da eritropoetina recombinante.

Por fim, estudo de delineamento semelhante com 20 pacientes portadores de anemia, mielofibrose primária e necessidade de transfusões. Os desfechos avaliados foram resposta completa (normalização dos níveis de hemoglobina) e resposta parcial (aumento da hemoglobina em 2 g/dL) (7). Neste estudo 60% dos pacientes apresentaram alguma resposta, os respondedores apresentavam níveis de EPO sérica < 100 UI/L e a duração do tratamento variou de 1 a 4 anos (7).

Outro estudo espanhol também com 20 pacientes portadores de mielofibrose e anemia avaliou o uso de EPOr na dose de 30.000 UI por semana. Novamente os desfechos foram resposta completa com elevação dos níveis de hemoglobina ou redução em 50% da demanda de transfusões. Neste estudo 45% dos pacientes apresentaram resposta objetiva, com duração média de resposta de 12,5 meses (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incremento em 2 g/dL de hemoglobina e independência transfusional.

Conclusão

Tecnologia: ALFAEPOETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência acerca do uso de eritropoetina no tratamento da anemia em indivíduos com mielofibrose primária é constituída, basicamente, de estudos de fase II, com um número pequeno de pacientes e qualidade baixa, com alto risco de viés (de confusão, de co-intervenção e de seleção). Comparação com placebo ou terapias consideradas ativas, como danazol, não são fornecidas. Adicionalmente, recomendações de especialistas e mesmo revisões narrativas não favorecem o uso de eritropoetina (2,9). Sendo assim, resta incerta a necessidade de tratamento para anemia do caso em tela, tendo em vista o único índice hematimétrico reportado na juntada do processo de 10 g/dL de hemoglobina e sem relato de necessidade de transfusões

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis - UpToDate \[Internet\]. \[citado 21 de novembro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?search=primary%20myelofibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?search=primary%20myelofibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?search=primary%20myelofibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1)

2. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. janeiro de 2021;96(1):145–62.

3. Epoetin alfa (including biosimilars): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epoetin-alfa-including-bio-similars-drug-information?search=erythropoietin%20resist%C3%Aancia&selectedTitle=1~143&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result#F165727

4. Introduction to recombinant hematopoietic growth factors - UpToDate [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/introduction-to-recombinant-hematopoietic-growth-factors?search=erythropoietin%20recombinant&source=search_result&selectedTitle=2~117&usage_type=default&display_rank=2

5. Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, Rosti V, Bergamaschi G, Liberato NL, et al. Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. Blood. 1o de janeiro de 1992;79(1):29–37.

6. Hasselbalch HC, Clausen NT, Jensen BA. Successful treatment of anemia in idiopathic myelofibrosis with recombinant human erythropoietin. Am J Hematol. junho de 2002;70(2):92–9.

7. Tsiara SN, Chaidos A, Bourantas LK, Kapsali HD, Bourantas KL. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anaemia in patients with chronic idiopathic myelofibrosis. Acta Haematol. 2007;117(3):156–61.

8. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda J-C, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol. novembro de 2004;127(4):399–403.

9. Management of primary myelofibrosis - UpToDate [Internet]. [citado 24 de fevereiro de 2022].

Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-primary-myelofibrosis?search=myelofibrosis%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~143&usage_type=default&display_rank=1

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, a parte autora apresenta diagnóstico de mielofibrose primária, conforme laudo médico, e anemia com hemoglobina de 10 g/dL. Não foram anexados ao processo exames que mostrem a situação das reservas de ferro da parte autora, ou outras informações que corroboram as informações fornecidas no laudo.

A mielofibrose primária é um enfermidade que cursa com proliferação clonal de células progenitoras mielóides, megacariócitos atípicos e fibrose da medula óssea, com diminuição da hematopoiese medular com o consequente aumento da hematopoiese extramedular (1). O paciente pode apresentar ao hemograma anemia, leucopenia ou leucocitose, trombocitopenia ou trombocitose além de hepatoesplenomegalia. A principal manifestação clínica é a fadiga intensa, seguida dos sintomas oriundos da esplenomegalia, como dor, saciedade precoce, hipertensão portal, dispneia e infarto esplênico. Outros sintomas sistêmicos comuns à mielofibrose são prurido aquagênico, febre, perda de peso/caquexia, ainda assim 15-30% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico (1). Em estudo americano de base populacional estimou a sua incidência em 1,5 casos para cada 100.000 habitantes ao ano, com mediana de idade ao diagnóstico aos 67 anos, sendo raro antes dos 40 anos (até 5% dos casos) (1). O quadro clínico pode iniciar-se já como mielofibrose primária ou ocorrer por evolução clonal após quadro inicial de Policitemia Vera ou Trombocitemia Essencial (2). Entre as complicações comuns da doença estão infecções, ascite, infarto esplênico, eventos trombóticos, anemia e trombocitopenia com necessidade de transfusões além de evolução para Leucemia Mieloide Aguda secundária (2).

Trata-se de doença com prognóstico variável e entre as ferramentas atualmente disponíveis para estimá-lo estão a International Prognostic Scoring System, IPSS, (que leva em consideração idade, hemoglobina, leucometria e presença de blastos circulantes) e a Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS (que leva em consideração os mesmos parâmetros, ainda que com pesos diferentes). A sobrevida mediana estimada para classificados como risco baixo, intermediário-1, intermediário-2 e alto risco é de 11,3, 7,9, 4 e 2,3 anos respectivamente (2). Para pacientes com doença de risco baixo ou intermediário-1 preconiza-se tratamento para controle de sintomas e prevenção de trombose, já para pacientes com doença de risco intermediário-2 ou alto, além de medidas para controle sintomático, é possível, em casos selecionados, realizar transplante alogênico de medula óssea com intenção curativa