

Nota Técnica 91045

Data de conclusão: 19/08/2022 15:52:14

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Dona Francisca/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 91045

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: Leucemia mielóide aguda e D46 Síndromes mielodisplásicas

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: aplicar 130 mg subcutânea uma vez ao dia por 7 dias. Repetir a cada 28 dias por 6 meses

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: 6 mês(es)

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: AZACITIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: poderia ser considerado para a parte autora consolidação com Citarabina em doses altas a intermediárias. Ainda assim, ressaltamos que 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: 1.143,81

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) (10). 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 (10).

No estudo HOVON 97, estudo colaborativo europeu, 116 pacientes com idade maior do que 60 anos e performance status adequados foram randomizados a receber terapia de manutenção com azacitidina 50 mg/m² por 5 dias em ciclos de 4 semanas de duração, por até 12 ciclos, ou nenhuma terapia de manutenção (11). Os paciente inclusos deveriam ter diagnóstico de LMA ou SMD com excesso de blastos em remissão após 1 a 2 ciclos de quimioterapia. O desfecho primário foi sobrevida livre de doença (DFS), e o cálculo do tamanho amostral estimado para detectar uma diferença de 20% na sobrevida livre de doença foi de 126 pacientes. Quanto ao desfecho primário, os resultados demonstraram benefício em DFS em 12 meses (64% vs. 42%, p = 0,04), no entanto, o mesmo não foi observado para sobrevida geral (84% vs. 70% em 12 meses, p = 0,69) (11). Quanto à segurança, mais pacientes do grupo intervenção apresentaram eventos adversos graves (25% vs 7%), ainda que a necessidade de admissão hospitalar e suporte transfusional tenha sido semelhante nos dois grupos (11).

Estudo posterior, QUAZAR AML-001, avaliou uma formulação oral de azacitidina (CC-486) com placebo como terapia de manutenção entre 472 pacientes portadores de LMA em remissão após 1-2 ciclos de quimioterapia (12). Pacientes para serem candidatos a este estudo deveriam ter pelo menos 55 anos de idade, LMA de risco intermediário ou desfavorável, ECOG 0 a 3 e apresentar função medular adequada (i.e. neutrófilos > 500/mcL e plaquetas > 20.000/mcL) (12). Neste estudo o desfecho primário foi sobrevida geral, e o uso da intervenção era mantida até que os pacientes apresentassem progressão ou óbito, progressão foi definida como um aumento de > 15% de blastos. Quanto ao desfecho primário, foi demonstrado um benefício de 9,9 meses de sobrevida mediana (24,7 IC95% 18,7-30,5% vs 14,8 IC95% 11,7-17,6%) (12). Eventos adversos de grau 3-4 foram mais frequentes no grupo intervenção (72% vs 63%).

Entre as críticas cabíveis a este estudo, estão o fato de a maioria dos pacientes terem recebido um pequeno número de consolidações (13). Apesar do número de consolidações ser um debate ativo neste quesito é amplamente aceito que 3-4 consolidações é melhor do que 0-2 consolidações com citarabina em altas doses. Tendo em vista que o comparador em questão

aqui é observação clínica, existe incerteza se os pacientes recebessem terapia de consolidação ativa o benefício apresentado seria mantido (13).

A tabela acima foi elaborada a partir da consulta do índice PMVG da tabela CMED em julho de 2022. Tendo em vista dose prescrita de 1 ampola ao dia por 7 dias, são necessárias 1 ampola ao dia, totalizando 7 ampolas por ciclo. O tempo de tratamento solicitado foi de 6 meses.

Em pesquisa bibliográfica foram encontradas apenas referências baseadas no estudo da formulação oral da azacitidina, CC-486, de maneira que concluímos que não foram encontradas análises de custo efetividade pertinentes ao caso em tela (14,15).

Não foram encontradas recomendações para uso de azacitidina nesta indicação no tratamento de LMA por agências encarregadas da incorporação de tecnologias em saúde de diferentes países com sistemas de saúde semelhantes ao nosso (SMC, NICE ou CADTH).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de doença, incerto para sobrevida geral e aumento de eventos adversos graves.

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

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O uso de azacitidina, em ambas as formulações, demonstrou benefício clínico adequado entre pacientes com Leucemia Mieloide Aguda, não candidatos a terapia intensiva após encontrarem-se em remissão completa após tratamento inicial padrão. Considerando que a parte autora apresenta contra-indicações ao uso de altas doses de arabinosídeo-C (insuficiência cardíaca e aspergilose pulmonar), que seria o tratamento ideal, a alternativa pleiteada é adequada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte M del R, Jacomo RH, et al. Improving acute promyelocytic leukemia \(APL\) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. Blood. 14 de março de 2013;121\(11\):1935–43.](#)

[2. Bain BJ. Leukaemia Diagnosis. Edição: 5th. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2017.](#)

[3. Ferrari A, Bussaglia E, Úbeda J, Facchini L, Aventin A, Sierra J, et al. Immunophenotype distinction between acute promyelocytic leukaemia and CD15- CD34- HLA-DR- acute myeloid leukaemia with nucleophosmin mutations. Hematol Oncol. setembro de 2012;30\(3\):109–14.](#)

[4. Falini B, Brunetti L, Martelli MP. How I diagnose and treat NPM1-mutated AML. Blood. 4 de fevereiro de 2021;137\(5\):589–99.](#)

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

[6. 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.](#)

7. [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.](#)
8. [Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia - UpToDate \[Internet\]. \[citado 17 de fevereiro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia?search=refractory%20AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia?search=refractory%20AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](#)
9. [Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT \[Internet\]. Ministério da Saúde. \[citado 26 de agosto de 2021\]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>](#)
10. [Azacitidine: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 25 de outubro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\)](#)
11. [Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, van de Loosdrecht AA, Biemond BJ, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. Blood. 28 de março de 2019;133\(13\):1457–64.](#)
12. [Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 24 de dezembro de 2020;383\(26\):2526–37.](#)
13. [Ochs MA, Marini BL, Perissinotti AJ, Foucar CE, Pettit K, Burke P, et al. Oncology stewardship in acute myeloid leukemia. Ann Hematol. agosto de 2022;101\(8\):1627–44.](#)
14. [Zhu J, Wu Q, Wang J, Niu T. Cost-effectiveness analysis of azacitidine maintenance therapy in patients with acute myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. abril de 2022;15\(4\):375–82.](#)
15. [Bewersdorf JP, Patel KK, Huntington SF, Zeidan AM. Cost-effectiveness analysis of oral azacitidine maintenance therapy in acute myeloid leukemia. Blood Adv. 23 de novembro de 2021;5\(22\):4686–90.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme informações obtidas no processo, a parte autora apresenta diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda desde setembro de 2021. Este diagnóstico foi precedido por 2-3 meses de história clínica marcada por astenia, sudorese noturna, distensão abdominal, febre vespertina e perda de peso, apresentava ao hemograma anemia grave (hemoglobina 8,5 g/dL), leucocitose (95.180/mcL) e plaquetopenia (23.000/mcL). Avaliação complementar do tumor com imunofenotipagem da medula óssea demonstrou uma população de blastos com a seguinte característica CD45+ intermediário, CD13+, CD33+, CD117+ e HLA-DR - (89% das células). Foi anexado ao processo exames complementares que avaliam características genéticas da leucemia, o cariótipo que foi descrito como normal (ou seja, 46, XX) nas 15 metáfases analisadas e a pesquisa do gene BCR-ABL1, que se encontra ausente. Após tratamento inicial em esquema quimioterápico baseado em Daunorrubicina e Citarabina, seguido de uma consolidação com citarabina apresentou resposta morfológica completa com pesquisa de doença residual mensurável indetectável por citometria de fluxo. Entre as toxicidades apresentadas pela parte durante o seu tratamento oncológico estão insuficiência cardíaca congestiva e aspergilose pulmonar. Portanto pleiteia a medicação azacitidina para completar o tratamento, como terapia de manutenção, uma vez que a parte autora não seria

candidata a terminar a terapia de consolidação, que usualmente consiste do uso de arabinosídeo-C em altas doses.

A característica imunofenotípica da leucemia apresentada no caso em tela (i.e., a não expressão dos marcadores de superfície CD34 e HLA-DR, sem evidência de diferenciação monocítica, eritrocítica ou megacariocítica) e a história de distúrbios de coagulação ao diagnóstico sugerem o diagnóstico de Leucemia Pró-Mielocítica Aguda (LPA), um subtipo favorável de LMA caracterizada ao cariótipo pela $t(15;17)(q22;q21)$, que, uma vez tratado com terapias alvo, apresenta um diagnóstico favorável (1). Todavia, o resultado de cariótipo normal torna esta alternativa diagnóstica improvável, ainda que menos de 10% dos casos de LPA não apresentem citogenética típica (2). Algumas características clínico-laboratoriais sugerem alternativamente o diagnóstico de LMA com mutação do NPM1, são eles o cariótipo normal, a presença de displasia de múltiplas linhagens, a não expressão de CD34 e a excelente resposta a protocolos de quimioterapia de indução de remissão, porém tal pesquisa não foi realizada (3,4).

Portanto, tendo em vista as características clínicas (tempo de duração, ausência de história documentada de Síndrome Mielodisplásica ou exposição a quimioterapia/radioterapia prévios) e laboratoriais (imunofenotipagem e cariótipo) disponíveis, podemos afirmar que a paciente apresenta classificação de Leucemia Mieloide Aguda NOS.

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 (5,6), sendo considerado terapia de indução de remissão com combinação de quimioterápicos (daunorrubicina e arabinosídeo-C, por exemplo). Entre respondedores se faz consolidação com quimioterapia (usualmente arabinosídeo-C em doses altas a intermediárias por 2 a 4 ciclos) 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 (7). Entre pacientes com doença em situação de refratariedade ou de recaída (8), 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 citorrredutora, suporte transfusional.