

Nota Técnica 93133

Data de conclusão: 31/08/2022 15:39:40

Paciente

Idade: 73 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: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 93133

CID: D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada

Diagnóstico: Síndrome mielodisplásica, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, hemogramas e prontuário 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: fazer ciclos mensais de 150mg, por via subcutânea, uma vez ao dia, por 7 dias consecutivos

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? 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 CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AZACITIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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) (3). Como efeitos adversos preocupantes estão mielossupressão com citopenias importantes e demanda transfusional, reações cutâneas no sítio de infusão da droga (quando usado de maneira subcutânea), síndrome de lise tumoral, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade (3).

A eficácia e segurança da azacitidina versus tratamento convencional em pacientes com síndromes mielodisplásicas foi avaliada por metanálise publicada em 2010 (4). 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) entre pacientes diagnosticados com SMD. 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 a 0,85) e maior tempo para transformação ou morte (razão de risco 0,69; IC95% 0,58 a 0,82).

Cabe considerar isoladamente os dois ensaios clínicos incluídos na revisão citada que avaliaram especificamente a azacitidina. O estudo de Silverman e colaboradores (5), 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 (6), 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 a 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.

A tabela acima foi elaborada a partir da consulta do índice PMVG da tabela CMED em janeiro de 2022. Atualmente a Azacitidina é produzida por duas companhias farmacêuticas. Tendo em vista dose prescrita de 150 mg/dia por 7 dias, em ciclos de 28 dias de duração, são necessárias 2 ampolas ao dia, totalizando 7 ampolas por ciclo. O tempo de tratamento calculado foi de 12 meses.

No Reino Unido, em recomendações emitidas tanto pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) quanto pelo Scottish Medicines Consortium (SMC), o uso de Azacitidina é recomendado para pacientes com SMD de alto risco, Leucemia Mielomonocítica Crônica com 10-29% de Blastos, Leucemia Mieloide Aguda com 20-30% de Blastos (7,8). O fabricante acordou em fornecer a medicação mediante desconto acordado com o sistema de saúde destes países.

Não encontramos análise econômica sobre a azacitidina na condição em questão levando em consideração a realidade brasileira. Um estudo canadense encontrou uma razão incremental de custo-efetividade de CAN\$ 86.182,00 por QALY ganho considerando todos os comparadores, podendo chegar a CAN\$ 2.152,00 considerando como comparador quimioterapia convencional mais medidas de suporte (9). A conclusão final foi de que a azacitidina estava dentro do limiar de custo aceitável para o sistema público canadense.

Foi encontrado também um estudo conduzido considerando o sistema de saúde espanhol, utilizando modelagem de Markov e considerando os dados do estudo de Fenaux como principal parâmetro de efetividade para o modelo (10). A azacitidina foi superior aos melhores cuidados de suporte e à quimioterapia de baixa dose em termos de anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (1,82 e 2,03 QALYs ganhos, respectivamente). A relação custo-eficácia incremental foi de € 39.610 por ano de vida ajustado pela qualidade ganho versus melhores cuidados de suporte e de € 30.531 por ano de vida ajustado pela qualidade ganho versus quimioterapia de baixa dose.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento em qualidade de vida, taxa de resposta, diminuição de progressão para leucemia mieloide aguda e aumento da sobrevida geral.

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. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 1o de outubro de 2020;383(14):1358–74.
2. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. novembro de 2020;95(11):1399–420.
3. 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
4. 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. fevereiro de 2010;95(2):303–10.
5. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 15 de maio de 2002;20(10):2429–40.
6. 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.
7. azacitidine (Vidaza) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 9 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/azacitidine-vidaza-resubmission-58909/>
8. 1 Guidance | Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE: [citado 9 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/chapter/1-Guidance>
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 Tor Ont. fevereiro de 2014;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. 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 relatório médico (Evento 1, LAUDO 7, Página 1), datado de junho de 2022, a parte autora tem diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica com Excesso de Blastos. Apresentou plaquetometria extrema e sangramento mucoso com demanda de

transfusões. Como a parte é considerada não candidata a transplante alogênico de medula óssea, pleiteia o tratamento com azacitidina.

Síndrome mielodisplásica refere-se a um conjunto de neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação anômala de células precursoras do sangue causadas por alterações citogenéticas recorrentes que provocam citopenias (ou seja, anemia, trombocitopenia e/ou neutropenia em graus variados) e alterações morfológicas nas células do sangue (displasias). Essa doença também é caracterizada pelo risco de transformação em leucemia mielóide aguda ou evolução clonal. Acomete preferencialmente homens, com uma incidência anual estimada entre 4 a 5 casos por 100.000 habitantes. A idade é um fator de risco importante e a incidência anual pode chegar a mais de 50 casos por 100.000 habitantes entre aqueles com mais de 80 anos e mediana de idade ao diagnóstico de 70 anos [\(1\)](#).

O diagnóstico é estabelecido através da avaliação clínica de paciente com citopenia inexplicada e exames complementares como hemograma, biópsia de medula óssea, mielograma e cariótipo [\(1,2\)](#). O prognóstico desses pacientes é muito variado, sendo a classificação de risco definida pela chance de evolução clonal e óbito. Existem diversos instrumentos para estimar o prognóstico desses pacientes e o mais utilizado é o International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R), que leva em conta a intensidade das citopenias, a porcentagem de blastos na medula óssea e as alterações citogenéticas [\(1,2\)](#), e sendo a sobrevida mediana estimada de 8,8 anos, 5,3 anos, 3 anos, 1,6 anos e 0,8 anos para os estratos de muito baixo risco, baixo risco, risco intermediário, alto risco e muito alto risco respectivamente [\(1\)](#).

O tratamento atual das SMD de baixo risco, IPSS-R < 3,5, consiste em seguimento vigilante, transfusões, terapia de quelação de ferro, agentes estimulantes da eritropoiese e imunossupressão [\(2\)](#). Entre pacientes com doença de alto risco, IPSS-R > 3,5, o tratamento consiste no uso em hipometilantes (como a Azacitidina e a Decitabina) ou terapia de indução (combinação de Daunorrubicina e Arabinosídeo-C) seguido de transplante alogênico de medula óssea para pacientes candidatos [\(2\)](#).