



Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 48

**Solicitante:** Juíza Ana Paula Feitosa Oliveira da 15ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

**Número do processo:** 0158931-66.2017.

**Data:** 26 de Setembro de 2017.

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	02
3) Eficácia do medicamento e evidências científicas-----	02
4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	04
5) Sobre a liberação pela ANVISA -----	04
6) Sobre a incorporação pela CONITEC -----	04
7) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	04
8) Custo da medicação -----	05
9) Conclusões -----	05
10) Quesitos -----	06
11) Referências -----	07

## NOTA TÉCNICA

1) **Tema:** o uso do Vidaza (azacitidina) no tratamento de um caso de síndrome mielodisplásica.

## **2) Considerações teóricas sobre a doença**

As síndromes mielodisplásicas ou mielodisplasias (SMDs) englobam um grupo heterogêneo de neoplasias malignas originárias das células tronco hematopoiéticas nas quais há displasia e ineficácia na produção das células sanguíneas. A sua incidência não é conhecida. O risco de desenvolvê-la é maior com a idade, sendo a média de idade dos pacientes incluídos nos estudos clínicos maior ou igual a 65 anos e a maioria do sexo masculino.<sup>1</sup>

O tratamento das síndromes mielodisplásicas durante muitos anos consistiu em medidas suportivas apenas (transusão de hemácias e plaquetas, administração de agentes estimuladores da eritropoiese). Esse tratamento ainda permanece como a primeira opção em muitos pacientes, principalmente naqueles idosos e com muitas comorbidades.<sup>2</sup>

Nem todos os pacientes precisam se submeter ao tratamento na ocasião do diagnóstico. Este está indicado para aqueles com citopenias sintomáticas (anemia, trombocitopenia ou neutropenia com infecções recorrentes).<sup>2</sup>

Não há um esquema quimioterápico estabelecido. Contudo, algumas medicações com o objetivo de atuar na doença de base foram desenvolvidas e estão sendo estudadas (azacitidina, decitabina e lenalidomida).<sup>2</sup>

## **3) Eficácia do medicamento e evidências científicas**

Vidaza® é o nome comercial do fármaco azacitidina ou 5-azacitidina (5-aza). Trata-se de um análogo químico da citidina, um nucleosídeo presente no DNA ou RNA. As indicações de bula para seu uso no Brasil são o tratamento de pacientes com 1) síndrome mielodisplásica subtipos anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB; 2) leucemia mielóide aguda com 20 a 30% de blastos na medula óssea com displasia

multilinhagem (de acordo com a classificação da OMS); e 3) leucemia mielomonocítica crônica (de acordo com a classificação FAB modificada).

### **Revisão da literatura**

Há escassez de estudos de bom nível de evidência analisando os benefícios da azacitidina no tratamento das síndromes mielodisplásicas. Na pesquisa bibliográfica realizada para a confecção desse parecer foram encontrados apenas dois estudos controlados randomizados e uma revisão sistemática que incluiu esses estudos.

O estudo de Silverman não mostrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre o grupo da azacitidina e o do melhor cuidado suportivo o que pode ter sido conseqüente ao tamanho insuficiente da amostra de pacientes no estudo.<sup>3</sup>

No estudo de Fenaux, 358 pacientes foram aleatoriamente designados para receber azacitidina (n = 179) ou regimes de cuidados convencionais (n = 179). Após uma mediana de seguimento de 21,1 meses, a mediana da sobrevida global foi de 24,5 meses para o grupo azacitidina versus 15,0 meses para o grupo de cuidados convencional (hazard ratio 0,58; IC 95%: 0,43-0,77; log-rank estratificado p = 0,0001). Ao final do estudo, 82 pacientes do grupo azacitidina haviam falecido em comparação com 113 no grupo de cuidados convencionais. Aos 2 anos, com base nas estimativas de Kaplan-Meier, 50,8% dos pacientes no grupo azacitidina estavam vivos, em comparação com 26,2% no grupo de cuidados convencionais (p <0,0001).<sup>4</sup>

A Fundação Internacional de Síndromes Mielodisplásicas (*The Myelodysplastic Syndromes Foundation*) desenvolveu um escore para a estratificação prognóstica das Síndromes Mielodisplásicas denominado *International Prognostic Scoring System* (IPSS). Através deste escore é possível classificar as SMDs em categorias distintas de risco (baixo, intermediário e alto).

O Consórcio Canadense Baseado em Evidências sobre cuidados em Síndromes Mielodisplásicas (SMDs) recomenda a utilização do IPSS para a tomada de decisão clínica quanto ao uso ou não da azacitidina. A azacitidina é

preconizada como terapia de primeira linha em todos os pacientes com SMD com pontuação no escore de risco IPSS de intermediária-alta a alta. A azacitidina, entretanto, não é recomendada como terapia de primeira linha em pacientes com SMD e escore IPSS de pontuação intermediária-baixa a baixa, pois não há evidências de que altere a história natural da doença nem seja superior à terapia padrão.<sup>5</sup> Algumas alterações citogenéticas também parecem se relacionar com uma maior probabilidade de resposta terapêutica satisfatória.

#### **4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde<sup>6</sup>, o acesso a medicamentos antineoplásicos no SUS (Sistema Único de Saúde) não se dá por meio de programas de medicamentos, como o da farmácia básica e o do componente especializado da assistência farmacêutica. Os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem. Não foi encontrada nenhuma recomendação específica quanto ao uso da azacitidina para o tratamento da mielodisplasia nos pacientes usuários SUS.

#### **5) Sobre a liberação pela ANVISA**

Sim, a medicação proposta tem seu uso liberado para o tratamento das Síndromes Mielodisplásicas pela ANVISA no Brasil, conforme já especificado no item 3.

#### **6) Sobre a incorporação pela CONITEC**

Não há pedidos de incorporação desta medicação, para o tratamento das SMDs, feitos à CONITEC.

#### **7) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público.**

Este fármaco não é citado no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde para o tratamento da [Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais - Uso de Fatores estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos](#), publicado através da [Portaria SAS/MS nº 113 - 04/02/2016](#).

#### **8) Custo da medicação**

O custo desta medicação já encontra-se estimado na parte inicial deste processo. Seu valor mensal é estimado em R\$ 27.930,00. O valor anualizado da terapia é ordem de R\$ 223.440,00.

#### **9) Conclusões**

Há evidências que suportam o uso da azacitidina para pacientes com um perfil específico:

- 1) Pacientes portadores de mielodisplasia com escore de risco IPSS intermediário-alto ou alto.
- 2) Pacientes com leucemia mielóide aguda segundo a OMS (com 20 a 30% de blastos na medula óssea) e que não são candidatos a se submeter imediatamente ao transplante de células-tronco alogênicas.

Fora desse perfil não existem estudos que suportem a indicação do medicamento.

Desta forma, considerando o elevado custo do fármaco prescrito (vide item 8), solicitamos informações clínicas adicionais para que possamos concluir se o tratamento médico proposto tem ou não uma probabilidade razoável de trazer benefícios clínicos relevantes ao paciente.

Para tanto, julgamos que alguns quesitos devam ser respondidos já na próxima sessão.

**10) Quesitos a serem respondidos**

- a) Trata-se de SMD primária ou secundária?
- b) Quais os níveis de hematócrito, neutrófilos e plaquetas atualizados do paciente?
- c) Qual o percentual de blastos na medula óssea?
- d) Existe anomalia citogenética ou deleção cromossômica associada? Qual o tipo?
- e) Qual o escore IPSS do paciente do caso em questão?
- f) O paciente apresenta alguma comorbidade clínica relevante?
- g) O paciente é lúcido? Como é o seu estado geral?
- h) Quais as terapias já utilizadas na condução do paciente? Quais os resultados obtidos com o uso destas terapias? Quais os efeitos adversos verificados?
- i) O colega médico gostaria de comunicar alguma informação clínica relevante adicional ou de citar alguma referência bibliográfica que respalde de forma sólida a indicação desta terapia?

## 11) Referências

1. Doll DC, Landaw SA. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. In [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Last literature review version 19.1: janeiro 2011/This topic last uptodate: setembro 27, 2010.
2. Schrier SL, Estey EH. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. In [uptodate.com](http://uptodate.com) Last literature review version 19.1: janeiro 2011/This topic last uptodate: fevereiro 17/2011.
3. 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;20:2429 – 40.
4. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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;10:223–32.
5. 5-Azacitidine in myelodysplastic syndromes: A clinical practice guideline. Rena Buckstein, Karen Yee, Richard A. Wells, The Canadian Consortium on Evidence-based Care in MDS. *Cancer Treatment Reviews* 37 (2011) 160 –167.
6. <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/default.cfm>.