



NOTA TÉCNICA Nº 246

Solicitante: 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0115754-81.2019.8.06.0001

Data: 25/03/2019

Medicamento	
Material	
Procedimento	X
Cobertura	

SUMÁRIO

Pág

1. Tema	2
1. Considerações teóricas	2
2. Eficácia do medicamento	3
3. Evidências científicas	4
4. Dos Riscos	4
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	5
6. Sobre a liberação na ANVISA	6
7. Sobre a incorporação pela CONITEC	6
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS	6
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	7
10. Custo da medicação	8
11. Conclusões	8
12. Respostas aos questionamentos	9

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



13. Referências	10
-----------------	----

NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso do Azacitidina (VIDAZA®) para o tratamento da Síndrome Mielodisplásica (CID 10: D 46.0) RAEB-2 com fibrose medular.

1) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura.

Síndrome mielodisplásica ou mielodisplasia (MDS, sigla em inglês) é uma desordem da célula-tronco hematopoética caracterizada pela displasia em uma ou mais linhagens e pela hematopoese ineficaz. O resultado é uma pancitopenia (diminuição global de todos os elementos do sangue – hemácias, leucócitos e plaquetas) levando à anemia dependente de transfusões e a um aumento do risco de infecções ou hemorragia, além do aumento do risco de desenvolver leucemia mieloide aguda.

A MDS possui sete subtipos morfológicos: citopenia refratária com displasia unilinhagem (CRDU), anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS), anemia refratária com excesso de blastos-1 (RAEB-1), anemia refratária com excesso de blastos-2 (RAEB-2), citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM), síndrome mielodisplásica não-classificada e mielodisplasia associada com a deleção isolada (5q).

Além destes, a leucemia mielomonocítica crônica (CMML) e a leucemia mielomonocítica juvenil são tipos de cânceres de sangue que a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica como “doenças mielodisplásicas/ mieloproliferativas mistas”. Os diferentes tipos de cânceres de sangue possuem manifestações diferentes e também exibem diferenças no prognóstico e na mortalidade (Brunner, et al., 2008) (Bennett 1982 apud Xu, et al., 2013)

As opções terapêuticas para MDS incluem: cuidados de suporte, terapia de baixa intensidade e terapia de alta intensidade. Os cuidados de suporte requerem transfusões de células vermelhas do sangue ou transfusões



plaquetárias para trombocitopenia grave ou hemorragia trombocitopênica (Greenberg, 2002).

A terapia de baixa intensidade busca, principalmente, a melhora hematológica e inclui o uso de modificadores da resposta biológica e quimioterapia de baixa intensidade, agentes que geralmente podem ser administrados no ambulatório, em adição ao cuidado de suporte. A terapia de alta intensidade, indicada para os casos de risco alto e muito alto, busca, geralmente, alterar a história natural da doença (por ex. melhorar a sobrevivência, diminuir a evolução para leucemia mieloide aguda) e inclui quimioterapia de indução intensiva ou transplante de células-tronco hemopoéticas (Greenberg, 2002).

A anemia da Mielodisplasia é causada pela deficiência de produção medular de hemácias, vez que a Mielodisplasia resulta da proliferação clonal de células da medula óssea, caracterizada por pancitopenia devida a defeitos de maturação. Pode haver, inicialmente, citopenia isolada e, por vezes, evolui da fase pré-leucêmica para a franca leucemia (40%), ao passo que outros pacientes evoluem a óbito por falência medular (30%) ou por outras causas (30%). Os pacientes idosos que apresentam formas indolentes de MDS sobrevivem anos com apenas tratamento de suporte para controle da anemia.

Em caso de Mielodisplasia, o tratamento da anemia pode ser o único tratamento a ser indicado e é feito com eritropoetina; neste caso (e mesmo quando associada à quimioterapia), o seu uso pode ser codificado e registrado, visto que os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (o código D46.3 - Anemia refratária com excesso de blastos com transformação está compatível com os procedimentos de quimioterapia curativa de Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt).

2) Eficácia do medicamento

A azacitidina (Vidaza®) é um análogo nucleósido da pirimidina da citidina e acredita-se que Vidaza® exerça seus efeitos antineoplásicos por causar hipometilação do DNA e citotoxicidade direta em células hematopoiéticas anormais na medula óssea. A concentração de azacitidina requerida para inibição máxima da metilação do DNA in-vitro não causa supressão de porte na síntese de DNA. A hipometilação pode restaurar a função normal a



genes que sejam críticos para diferenciação e proliferação. Os efeitos citotóxicos da azacitidina causam a morte de células que se dividem rapidamente, incluindo células cancerosas que não respondam aos mecanismos de controle de crescimento normal. As células não proliferativas são relativamente insensíveis ao Vidaza®.

3) Evidências científicas

Há escassez de estudos de bom nível de evidência analisando os benefícios da azacitidina no tratamento das síndromes mielodisplásicas e os resultados encontrados são erráticos.

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 consequência do tamanho insuficiente da amostra de pacientes no estudo.

O estudo de **Fenaux** analisou a mediana de sobrevida dos subgrupos de tratamento, havendo diferença significativa em favor da 5-aza sobre o melhor cuidado suportivo (9,6 meses $p=0,0045$) e sobre a baixa dose de citarabina (9,2 meses $p=0,0006$), mas não sobre a quimioterapia intensiva (9,3 meses $p=0,51$).

A revisão sistemática incluindo esses dois estudos demonstrou que a azacitidina apresentou benefícios em termos de sobrevida global quando comparada ao tratamento convencional nos pacientes com risco intermediário 2 e alto risco (mediana de sobrevida maior em 9,4 meses). Esse aumento de sobrevida foi acompanhado de melhora na qualidade de vida dos pacientes e não aumentou a toxicidade e mortalidade do tratamento.

Estudo mais recente realizado na Espanha por **Bernal** concluiu que apesar do uso disseminado da azacitidina, não há melhora na sobrevida ao longo dos anos. A identificação de fatores preditores de resposta e sobrevida é obrigatória para identificar quem poderia se beneficiar.

4) Dos Riscos

O tratamento com Vidaza® está associado a neutropenia e trombocitopenia. Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas, conforme necessidade a fim de monitorar a resposta e toxicidade, mas no mínimo, antes de cada ciclo de dosagem. Após administração da dosagem recomendada para o primeiro ciclo a dosagem para ciclos subseqüentes deve ser reduzida ou retardada com base nas contagens de nadir e resposta hematológica.



A segurança e eficácia de Vidaza® em pacientes com SMD e comprometimento hepático ou renal não foram estudadas, pois estes pacientes foram excluídos dos estudos clínicos.

Como a azacitidina é potencialmente hepatotóxica em pacientes com comprometimento hepático pré-existente severo, cautela é necessária em pacientes com doença hepática.

Pacientes com carga de tumor extensivo devido à doença metastática foram raramente relatados como apresentando coma hepático progressivo e morte durante tratamento com azacitidina, especialmente naqueles pacientes com albumina basal < 30 g/L. A azacitidina é contraindicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. Anormalidades renais, variando de creatinina sérica elevada a insuficiência renal e morte, foram raramente relatadas em pacientes tratados com azacitidina intravenosa em combinação com outros agentes quimioterápicos para condição não SMD. Em adição, ocorreu desenvolvimento de acidose tubular renal definida como uma queda em bicarbonato sérico para <20 mEq/L em associação com urina alcalina e hipocalemia (potássio sérico < 3 mEq/L), em 5 pacientes com LMC tratados com azacitidina e etoposide.

Pacientes com comprometimento renal devem ser muito bem monitorados quanto à toxicidade, já que azacitidina e seus metabólitos são primariamente excretados pelos rins.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza seis procedimentos para o tratamento de mielodisplasia,

por meio de APAC (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade):

☐ RISCOS MUITO BAIXO, BAIXO E INTERMEDIÁRIO:

- 03.04.03.003-1 - Quimioterapia de doença mieloproliferativa rara - 1ª linha;

- 03.04.03.004-0 - quimioterapia de doença mieloproliferativa rara - 2ª linha;

☐ RISCOS ALTO E MUITO ALTO:

- 03.04.06.007-0 - Quimioterapia de leucemia aguda/ mielodisplasia /linfoma linfoblástico/ linfoma de Burkitt - 1ª linha;

- 03.04.06.008-9 - Quimioterapia de leucemia aguda/ mielodisplasia/linfoma linfoblástico/ linfoma de Burkitt - 2ª linha;



- 03.04.06.009-7 - Quimioterapia de leucemia aguda/ mielodisplasia/ linfoma linfoblástico/ linfoma de Burkitt 3ª linha;

- 03.04.06.010-0 - Quimioterapia de leucemia aguda/mielodisplasia/ linfoma linfoblástico/ linfoma de Burkitt - 4ª linha.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais – uso de Fatores estimulantes de crescimento de colônias de neutrófilos (Portaria nº 212, de 22/04/2010) indica o uso desses Fatores estimulantes (Filgrastim e Molgramostim) de forma individualizada, como terapêutica de suporte isolada ou em combinação com estimuladores da eritropoiese.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, 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.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento Azacitidina é aprovado pela ANVISA com as seguintes indicações em bula:

pacientes com síndrome mielodisplásica dos subtipos:

anemia refratária com excesso de blastos;

anemia refratária com excesso de blastos em transformação e leucemia.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não foi encontrada nenhuma recomendação específica quanto ao uso da azacitidina para o tratamento da mielodisplasia nos pacientes usuários SUS.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais, estabelecido pela Portaria SAS/MS nº 113, de 04 de fevereiro de 2016, não menciona tal medicação.



8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Esse medicamento não está contemplado em nenhum dos Componentes de Medicamentos com financiamento pactuado no SUS, sejam eles: Básico, Estratégico ou do Componente Especializado. Dessa forma não há previsão de cobertura assistencial tripartite.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, 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. . Esse medicamento não está contemplado em nenhum dos Componentes de Medicamentos com financiamento pactuado no SUS, sejam eles: Básico, Estratégico ou do Componente Especializado. Dessa forma não há previsão de cobertura assistencial tripartite e não temos mecanismos legais para a sua aquisição

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.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais, estabelecido pela Portaria SAS/MS nº 113, de 04 de fevereiro de 2016, não menciona tal medicação.

É recomendado o uso dos fatores de crescimento de linhagem mieloide, devendo-se levar em consideração a avaliação de risco global do paciente, no que se refere a:

- contagem de neutrófilos (atual ou prevista);
- condições relacionadas ao paciente (fatores de risco): idade, presença de comorbidades;
- condições clínicas significativas, história de radio- ou quimioterapia prévias;
- doença de base;
- toxicidade do tratamento; e



- intenção do tratamento (curativo ou paliativo).

Há consenso internacional quanto à indicação dos fatores estimulantes de linhagem mieloide para tratamento da neutropenia em pacientes com doenças de origem hematopoética, embasados por ensaios clínicos randomizados e meta-análises, em especial na neutropenia crônica grave e na mielodisplasia.

10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
VIDAZA(UNI TED MEDICAL) Vidaza 100mg/200mg, caixa com 1 frasco-ampola com 200mg de pó para solução de uso subcutâneo ; Vidaza 100mg, pó liofilizado injetável, caixa com 1 frasco-ampola,	R\$1675,00	R\$2.200	R\$2.675,00	R\$ 1.675,00	R\$ 40.200,00
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

11) Conclusões

Ainda há escassa literatura sobre tema discutido. Conforme revisão, a azacitidina pode ser recomendada como uma opção de tratamento para adultos portadores de SMD que não são elegíveis para o transplante de células estaminais hematopoiéticas e têm:

síndromes mielodisplásicas de risco intermediário-2 e de acordo com o International Prognostic Scoring System (IPSS) ou

leucemia mielomonocítica crônica com 10-29% de blastos de medula sem distúrbio mieloproliferativo ou leucemia mieloide aguda com 20 a 30% de



blastos e displasia multilinhagem, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde.

Desta forma, a literatura escassa e as informações apresentadas no relatório médico e nas duas fotos juntadas não permitirem afirmar com convicção sobre a recomendação de imprescindibilidade do tratamento neste caso.

12) Respostas aos Questionamentos

- a) *Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta: Sim, de baixa qualidade e escassa.

- b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?*

Resposta: Sim, conforme acima descrito.

- c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

Resposta: Ainda há escassa literatura sobre tema discutido. As informações apresentadas em relatório médico são insuficientes para verificar a recomendação.

- d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*

Resposta: Sim, porém não é disponibilizado pelo SUS, diretamente e sim através de seus serviços habilitados (abaixo).

- e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*

Resposta: No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, 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.

- f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*

Resposta: Verificar resposta ao item e.



- g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?*
Resposta: Não se pode afirmar sobre a imprescindibilidade.

13) Referências

1. Bennett 1982 apud Xu, M., et al. 2013. Therapeutic effects of thalidomide in hematologic disorders: a Review. *Front. Med.* 2013, Vol. 7(3), pp. 290-300.
2. Brunning, R.D., et al. 2008. Myelodysplastic Syndromes/neoplasms, overview - In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4^a. 2008, pp. 88-93.
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
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. BERNAL, T. et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia*, v. 29, n. 9, p. 1875, 2015.
6. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. PORTARIA Nº 113, DE 04 DE FEVEREIRO DE 2016