



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 261

Medicamento	<b>X</b>
Material	

**Solicitante:** Exma. Sra. Juíza Dra. Nadia Maria Frota Pereira

15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0114910-34.2019.8.06.0001

**Data:** 26/042019

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	5
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	7
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	8
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	8
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	8
9. Custo do tratamento -----	11
10. Sobre as perguntas formuladas -----	11
11. Referências -----	15



## NOTA TÉCNICA

### 1) Da solicitação

Trata-se de solicitação de parecer a respeito do uso do medicamento azacitidina (Vidaza®) para tratamento de paciente do sexo masculino, 69 anos, portador de Síndrome Mielodisplásica (CID 10: D46.2), evoluindo com anemia e plaquetopenia graves, conforme relatório médico acostado aos autos.

### 2) Tema

Uso do medicamento azacitidina (Vidaza®) para tratamento de paciente com Síndrome Mielodisplásica (CID 10: D46.2) associada com anemia e plaquetopenia graves.

### 3) Considerações iniciais

Preliminarmente, cabe ressaltar que o uso do medicamento azacitidina (Vidaza®) para tratamento de paciente com Síndrome Mielodisplásica já foi tema abordado em 2 Notas Técnicas anteriores (NT 48 e NT 246) emitidas pelo NAT-JUS do TJ-CE.

A síndrome mielodisplásica (SMD) ou mielodisplasia é um grupo de desordens, de natureza clonal (cancerosa), das células tronco hematopoiéticas. Estas desordens se caracterizam por vários tipos de citopenias (baixas contagens de células sanguíneas no sangue periférico), uma medula hiperclonal e diferentes anormalidades morfológicas e citogenéticas. De acordo com a OMS, a SMD é classificada em sete categorias: citopenia refratária com displasia unilinhagem (CRDU), anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1), anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2), citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM), síndrome mielodisplásica não-classificada (SMD-U) e mielodisplasia associada com a deleção isolada do braço longo do cromossomo 5 (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 casos de SMD também podem ser classificados de acordo com a causa subjacente. Se a causa não pode ser identificada, é categorizada como SMD primária. Quando a causa da doença é conhecida, é chamada SMD secundária. A SMD é muitas vezes relacionada com o tratamento de um câncer anterior. Determinar se é SMD primária ou secundária é importante porque o tipo secundário tem menos probabilidade de responder ao tratamento.

Os diferentes subtipos de SMD possuem manifestações diferentes e também exibem diferenças no prognóstico e na mortalidade (Brunning, et al., 2008) (Bennett 1982 apud Xu, et al., 2013). O resultado, em geral, 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 desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA).

Pacientes com SMD em geral estão com 60 anos ou mais de idade. Muitos se apresentam assintomáticos quando do diagnóstico. A suspeita de SMD em geral se dá devido ao achado de alterações no hemograma, com anormalidades nas contagens das células, em especial as células da série vermelha (hemácias). Sintomas como fadiga, infecções e sangramentos podem estar presentes. O curso pode ser indolente e a doença pode se manifestar também com perda de peso, febre e fraqueza generalizada. Aumento do baço (esplenomegalia) é um achado frequente. O diagnóstico definitivo de SMD requer estudo detalhado da medula.

Como exposto acima, a SMD é uma doença heterogênea, e o seu tratamento depende de um conjunto de fatores. O tratamento de pacientes com SMD requer adequada estratificação de risco, e uma abordagem que depende do tipo e do grau de citopenia, níveis de eritropoetina sérica, presença de deleção 5q, celularidade da medula, idade e comorbidades.

Na tentativa de estabelecer quais pacientes têm maior ou menor probabilidade de evolução e sobrevida, foi desenvolvido o *International Prognostic Scoring System* (IPSS), que se baseia na alteração citogenética, citopenias periféricas e porcentagem



de blastos na medula óssea (MO) (Tabela). Assim, pacientes com escore baixo têm maior sobrevida e podem merecer tratamentos específicos.

#### Tabela de escores IPSS

Pontuação	0	0,5	1,0	1,5	2,0
% Blastos	<5	5-10	-	11-20	21-30
Cariótipo	Bom	Intermediário	Ruim		
Citopenias	0/1	2/3			

Legenda: Bom = cariótipo de bom prognóstico, isto é, del (20q) isolado, del (5q) isolado, -Y, normal; Intermediário = Cariótipo Intermediário, isto é, outras alterações cromossômicas; Ruim = cariótipo desfavorável, isto é, complexo (>3 anormalidades) ou alteração no cromossomo 7.

Para o cálculo do IPSS, faz-se a somatória dos valores correspondentes a cada critério e será considerado como:

Risco Baixo = Soma total = 0

Risco Intermediário 1 = Soma Total = 0.5-1.0

Risco Intermediário 2 = Soma Total = 1.5- 2.0

Alto Risco = Soma Total > ou = 2.5

A sobrevida média para o Baixo risco é 5,7 anos; para o Intermediário 1, 3,5 anos; para o Intermediário 2, 1,2 anos e para o Alto Risco, 0,4 ano. No tocante à evolução para LMA, o tempo médio para o Baixo risco é 9,4 anos; para o Intermediário 1, 3,3 anos; para o Intermediário 2, 1,1 anos e para o Alto Risco, 0,2 ano.

Para pacientes nos quais a anemia é o principal problema, administração do medicamento eritropoetina é uma das medidas indicadas e reduz a necessidade de transfusão de sangue. Outra medicação que pode trazer benefício é a administração, para casos específicos, de fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF). Lenalidomida é uma droga com boa ação em casos de SMD relacionada a deleção parcial do braço curto do cromossomo 5 (5q). Romiplostim e eltrombopag são opções terapêuticas possíveis para SMD associada a baixa contagem de plaquetas. A quimioterapia também é uma opção terapêutica para casos de maior risco de evolução



para LMA. Já o transplante de medula é a única opção terapêutica de cura para SMD. Todavia, o transplante de medula é uma alternativa limitada devido principalmente a três fatores: trata-se ainda de tratamento que envolve riscos; a SMD muitas vezes é uma doença indolente; os pacientes com SMD em geral estão com mais de 60 anos de idade, o que torna o transplante de medula uma intervenção de risco ainda maior.

A SMD pode evoluir de diferentes formas nas pessoas acometidas. Pode haver, inicialmente, apenas citopenia isolada. Contudo, por vezes a doença evolui da fase pré-leucêmica para a franca leucemia (40%), ao passo que outros pacientes vão a óbito por falência medular (30%) ou por outras causas (30%). Os pacientes idosos que apresentam formas indolentes de SMD sobrevivem anos com apenas tratamento de suporte para controle da anemia. Em alguns casos de SMD, o tratamento da anemia pode ser o único tratamento a ser indicado e é feito com eritropoetina. Pacientes com SMD e deleção parcial do braço longo do cromossomo 5 (5q) têm prognóstico favorável, com sobrevida de 5 anos para 90% dos acometidos. Outros pacientes com baixo risco, (com menos de 5% de blastos na medula e sem adversidades citogenéticas) também possuem bom prognóstico e sobrevida. Já aqueles com excesso de blastos na medula ou que já evoluíram para leucemia mielomonocítica crônica, possuem prognóstico ruim, com risco elevado para LMA e sobrevida menor.

#### **4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento**

A azacitidina (Vidaza®) é um análogo de nucleosídeo que provoca a hipometilação do DNA das células doentes da medula óssea, ajudando a medula óssea do paciente a melhorar sua função. 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. A hipometilação pode restaurar a função normal a genes que sejam críticos para diferenciação e proliferação. As células não proliferativas são relativamente insensíveis ao Vidaza®.

De acordo com a bula do medicamento, azacitidina (Vidaza®) está indicado para o tratamento de pacientes com SMD dos subtipos anemia refratária com excesso de blastos (AREB), leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula



óssea com displasia multilineagem e leucemia mielomonocítica crônica. Estudos comprovaram sua eficácia com melhora dos sintomas, das contagens celulares e prolongamento da sobrevida e do tempo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA).

Há escassez de estudos de bom nível de evidência analisando os benefícios da azacitidina no tratamento SMD, e os resultados encontrados são erráticos. O estudo de Fenaux analisou a mediana de sobrevida dos subgrupos de tratamento, havendo diferença significativa em favor da azacitidina 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 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.

Estudos mais recentes concluíram que, apesar do uso disseminado da azacitidina, não foi observada melhora na sobrevida ao longo dos anos. A identificação de fatores preditores de resposta e sobrevida é obrigatória para identificar quem poderia se beneficiar.

O tratamento com azacitidina não é isento de riscos. O tratamento com esta droga 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 subsequentes deve ser reduzida ou retardada com base nas contagens de nadir e resposta hematológica. A segurança e eficácia de azacitidina (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, cautela é necessária em pacientes com doença hepática. Pacientes com carga de tumor extensivo devido à doença metastática foram raramente relatados como apresentando



como 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) Sobre o registro pela ANVISA

Medicamento	Referência	Genérico
<b>Azacitidina</b>	<b>(marca solicitada na ação)</b>	
Nome comercial	VIDAZA	AZACITIDINA
Registro ANVISA	125760020 <sup>#</sup>	125760025 <sup>*</sup>
Vencimento do registro	03/2019	10/2021
Laboratório	UNITED MEDICAL LTDA	UNITED MEDICAL LTDA
Indicação conforme bula	Tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB (utilizada para classificar as leucemias);</li> <li>• Leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem de acordo com a classificação OMS;</li> <li>• Leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada).</li> </ul>	

Fonte: <sup>#</sup><https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351415894200764/?substancia=24990> Acesso 17/04/2019.

<sup>\*</sup><https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351315485201650/?substancia=24990> Acesso 17/04/2019.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



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

Conforme informações obtidas no endereço eletrônico da CONITEC, não consta até o presente momento, solicitação de incorporação da azacitidina para tratamento da doença que acomete a parte autora (CID 10 - D46.2) no âmbito do Sistema Único de Saúde.

## **7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público**

O SUS disponibiliza o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos no Ministério da Saúde, através da Portaria Conjunta SAS/SCTIE Nº 113, de 05 de fevereiro de 2016, disponível no sítio:

[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_Anemia\\_AplasticaMielodisplasiaNeutropenia-Fev2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Anemia_AplasticaMielodisplasiaNeutropenia-Fev2016.pdf).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), órgão público do serviço de saúde do Reino Unido, recomenda o uso de azacitidina como opção de tratamento para adultos portadores de síndrome mielodisplásica, leucemia mielomonocítica crônica e leucemia mielóide aguda que não são elegíveis para o transplante de células estaminais hematopoiéticas **CONDICIONADO** aos seguintes critérios: síndromes mielodisplásicas de risco intermediário 2 segundo o International Prognostic Scoring System (IPSS) ou leucemia mielomonocítica crônica com 10 - 29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo ou leucemia mielóide aguda com 20 - 30% de blastos e displasia multilineagem segundo classificação da Organização Mundial da Saúde, e fabricante fornecer o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente.

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

O medicamento azacitidina não pertence a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não faz parte de nenhum programa de





medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

No âmbito do SUS, o funcionamento da assistência oncológica possui sistemática própria e diferenciada (Portaria GM nº 2.439/2005 - Revogada pela Portaria GM/MS nº 874/2013). A assistência oncológica está contemplada por meio de estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e seu ressarcimento ocorre por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos. Dessa forma, compete aos hospitais habilitados em Oncologia pelo SUS (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) a padronização, aquisição, prescrição dos medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição, bem como o fornecimento de tais medicamentos, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos.

Conforme a Portaria nº 493, de 11 de junho de 2015, as opções terapêuticas para síndrome mielodisplásica 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. A terapia de baixa intensidade busca, principalmente, a melhora hematológica e inclui o uso de modificadores da resposta biológica e quimioterapia de baixa intensidade, medicamentos que geralmente podem ser administrados no ambulatório, em adição aos cuidados de suporte. Para os casos de risco alto e muito alto, utiliza-se a terapia de alta intensidade, no intuito de alterar a história natural da doença (por ex.: melhorar a sobrevivência, diminuir a evolução para leucemia mieloide aguda) e contempla quimioterapia de indução intensiva ou transplante de células-tronco hemopoéticas.

O SUS disponibiliza seis procedimentos para o tratamento da síndrome mielodisplásica, por meio de APAC, conforme tabela abaixo.

---

**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
- 

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

nat.ceara@tjce.jus.br



## 9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 12/03/2019.

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento por ciclo <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento (8 ciclos) <sup>§</sup>
	ICMS 0%				
AZACITIDINA	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>VIDAZA 100MG/200MG</b> PO LIOF SUS INJ SC FA VD INC X 200MG	1.354,43	1.816,92	1.081,38	15.139,32	121.114,56
<b>AZACITIDINA 100MG/200MG</b> PO LIOF SUS INJ SC FA VD INC X 200MG (*)	880,38	(*)	702,90	9.840,60	78.724,80

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.  
Preço Fábrica (PF): é o teto de preço para compra de qualquer medicamento por entes da Administração Pública, quando não aplicável o CAP.

<sup>#</sup>Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o teto de preço para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP (Comunicado nº 6, de 5 de setembro de 2013) ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial.

(\*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009

<sup>§</sup>O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

## 10) Sobre as perguntas formuladas

a) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso.

Resposta: Ver tópicos 7 e 8. O SUS disponibiliza o PCDT da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos no Ministério da Saúde (Portaria Conjunta SAS/SCTIE Nº 113, de 05 de fevereiro de 2016). Conforme a Portaria nº 493, de 11 de junho de 2015, as opções terapêuticas para SMD no SUS incluem: cuidados de

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

nat.ceara@tjce.jus.br



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. A terapia de baixa intensidade busca, principalmente, a melhora hematológica e inclui o uso de modificadores da resposta biológica e quimioterapia de baixa intensidade, medicamentos que geralmente podem ser administrados no ambulatório, em adição aos cuidados de suporte. Para os casos de risco alto e muito alto, utiliza-se a terapia de alta intensidade, no intuito de alterar a história natural da doença (por ex.: melhorar a sobrevivência, diminuir a evolução para leucemia mieloide aguda) e contempla quimioterapia de indução intensiva ou transplante de células-tronco hemopoiéticas. O SUS disponibiliza seis procedimentos para o tratamento da SMD, por meio de APAC, conforme discriminado no tópico 8.

b) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para o tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: Conforme indicação de bula, azacitidina está indicada para tratamento de pacientes com SMD dos subtipos anemia refratária com excesso de blastos (AREB), leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem e leucemia mielomonocítica crônica. Apesar de haver relatório médico classificando o paciente como portador de SMD do tipo anemia refratária com excesso de blastos (AREB), as informações clínicas apresentadas não condizem com esta classificação, uma vez que o mielograma apresentado apresenta apenas 3% de blastos. Este parecerista entende que o paciente é portador de SMD subtipo Citopenia Refratária com Displasia Múltipla (CRDM), uma vez que o mesmo possui baixas contagens de pelo menos dois tipos de células do sangue (hemácias, leucócitos ou plaquetas) e o número de blastos na medula óssea é menor que 5%. Outra discordância se dá com relação ao escore IPSS. Conforme relatório médico, o paciente é de alto risco pelo IPSS, uma vez que sua pontuação é de 4,5. Contudo, analisando os dados clínicos e laboratoriais disponibilizados, observa-se que a pontuação do IPSS na verdade é de 0,5, ou seja, risco intermediário 1. Conforme o



*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, órgão público do serviço de saúde do Reino Unido, recomenda-se o uso de azacitidina como opção de tratamento para adultos portadores de SMD que não são elegíveis para o transplante de medula óssea **CONDICIONADO** aos seguintes critérios: síndromes mielodisplásicas de risco intermediário 2 segundo o International Prognostic Scoring System (IPSS). Desta forma, considerando as indicações de bula, os sistemas de classificação adotados e reconhecidos para SMD, e considerando as informações clínicas e laboratoriais disponíveis, o medicamento azacitidina não está indicado para o caso.

c) Existem estudos que comprovem a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Sim. Estudos demonstraram eficácia da azacitidina no tratamento de pacientes com SMD, mas apenas para os subtipos anemia refratária com excesso de blastos (AREB), leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem e leucemia mielomonocítica crônica.

d) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

Resposta: O tratamento com azacitidina não é isento de riscos. O tratamento com esta droga está associado a neutropenia e trombocitopenia. A segurança e eficácia de azacitidina (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, cautela é necessária em pacientes com doença hepática. A azacitidina é contraindicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. Não há informações sobre a função hepática do requerente. 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. Pacientes com comprometimento renal devem ser muito bem monitorados quanto à



toxicidade, já que azacitidina e seus metabólitos são primariamente excretados pelos rins. Não há informações acerca da função renal do requerente.

e) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: Considerando o paciente portador de SMD subtipo citopenia refratária com displasia múltipla (CRDM) e classificado como de risco intermediário I, o mesmo deve ser tratado com medidas de suporte, transfusões de concentrado de hemácias e/ou plaquetas, quando necessário, uso de eritropoetina, entre outras medidas. O monitoramento e acompanhamento do paciente se faz mandatório, uma vez que a SMD é uma doença dinâmica e progressiva, com os parâmetros podendo evoluir, permitindo uma nova classificação e indicação terapêutica.

f) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: O medicamento pleiteado é aprovado pela ANVISA, conforme já especificado no tópico 5. No âmbito do SUS, o fornecimento de medicamentos oncológicos ocorre por meio da notificação dos fármacos como procedimentos quimioterápicos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS). Dentro dele, há a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), que é o documento pelo qual os gestores e profissionais de saúde solicitam o ressarcimento. Dessa forma, compete aos hospitais habilitados em Oncologia pelo SUS (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) a padronização, aquisição, prescrição dos medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição, bem como o fornecimento de tais medicamentos.

g) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: Todas as observações pertinentes ao caso estão apresentada no parecer.

h) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, 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? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: À luz da ciência, o fármaco prescrito e requerido judicialmente não é imprescindível ao tratamento da enfermidade que acomete a parte autora. Além disso, o mesmo pode representar riscos aos pacientes, uma vez que não é isento de eventos adversos. A alternativa, considerando um caso de SMD subtipo citopenia refratária com displasia múltipla (CRDM) e classificado como de risco intermediário I, é o tratamento com medidas de suporte, transfusões de concentrado de hemácias e/ou plaquetas, quando necessárias, uso de eritropoetina, entre outras medidas, todas disponíveis no SUS. O monitoramento e acompanhamento do paciente se faz mandatório, uma vez que a SMD é uma doença dinâmica e progressiva, com os parâmetros podendo evoluir, possibilitando uma nova classificação e indicação terapêutica.

## 11) Referências

Bula do Vidaza®:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21043022016&pIdAnexo=3756159](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21043022016&pIdAnexo=3756159)

Sekeres, M. A. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 24, 287–294 (2010).

Steensma, D. P. Myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 90, 969–983 (2015).

Greenberg, P. L. et al. Myelodysplastic Syndromes, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 15, 60–87 (2017).

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GO](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GO)

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



V\_2019-03-12.pdf/52201bdf-ad49-41d7-9237-af6846350a85>. Acesso em 17 de abril de 2019.

Greenberg, P. L. et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120, 2454–2465 (2012).

Della Porta, M. G. et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia* 29, 1502–1513 (2015).

Almeida, A. et al. Recent advances in the treatment of lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk. Res.* 52, 50–57 (2017).

Stahl M., et al. Abstract 422: The Use of Immunosuppressive Therapy (IST) in patients with the Myelodysplastic Syndromes (MDS): Clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort clinically relevant abstract. *Blood* 130, 2017.

Fenaux, P. 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.* 10, 223–232 (2009).

Ozbalak, M. et al. Azacitidine has limited activity in 'real life' patients with MDS and AML: a single centre experience. *Hematol. Oncol.* 30, 76–81 (2012).

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2019-03-12.pdf/0e87159d-88e6-403e-9072-d3d82f936760](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-03-12.pdf/0e87159d-88e6-403e-9072-d3d82f936760)>. Acesso em 17 de abril de 2019.

GREENBERG, P. COX, C. LE BEAU M.M., FENAUX P., MOID, P., SANZ G. e cols. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndrome. *Blood* 89(6): 2079-2088, 1997.

JAFFE, E.S. HARRIS, N.L., VARDIMAN, J.. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. 2001.