



NOTA TÉCNICA Nº 458

Solicitante: Dr. Emilio de Medeiros Viana

09ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo:

0244935-04.2020.8.06.0001

Data: 08/09/2020

| | |
|--------------|---|
| Medicamento | x |
| Material | |
| Procedimento | |
| Cobertura | |

SUMÁRIO

| TÓPICO | Pág |
|--|-------|
| 1. Tema | 02 |
| 2. Considerações teóricas | 2-4 |
| 3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos | 4-8 |
| 4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material | 8-9 |
| 5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS | 9-14 |
| 6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público | 14-16 |
| 7. Conclusões | 16-17 |
| 8. Respostas aos questionamentos | 18-21 |
| 9. Referências | 21-23 |



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Trata-se do paciente L.A.Caracas Sobrinho, DN:10/12/1966, brasileiro, casado, trabalhador rural, residente em Tauá-CE portador do CID10: D46.3 (Anemia refratária com excesso de blastos em transformação) e C92.0 (leucemia mielóide aguda) em tratamento hospitalar no serviço de Hematologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) sendo solicitado por médica hematologista o medicamento azacitidina(VIDAZA®) na dose 75mg/m² por dia durante sete dias por ciclo,14 frascos de 100mg por mês por no mínimo seis meses.

2) Considerações teóricas

O paciente segundo relatório médico é portador de síndrome mielodisplásica diagnosticado em março de 2020 que evoluiu com transformação para Leucemia Mielóide Aguda em julho de 2020.

As leucemias (incluindo LMA) representam o 13º câncer mais incidente no mundo, com taxa de mortalidade ajustada para idade, em ambos os sexos, de 3,5%. No Brasil, apesar de não existirem dados específicos para LMA, o Instituto Nacional de Câncer estimou para cada ano do triênio 2020-2022, 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.8690 em mulheres. Estes valores representam um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres.

As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e



consequente acúmulo dessas células transformadas de acordo com PCDT do Ministério da Saúde. A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) sofre, caracteristicamente, uma parada maturativa celular na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução dos elementos normais no sangue periférico. As células apresentam marcadores mieloides específicos, incluindo bastões de Auer (grânulos aberrantes), alteração citoquímica (negro de Sudan, mieloperoxidase ou esterase não específica) e antígenos de superfície específicos. O evento inicial que determina a proliferação neoplásica é desconhecido, mas é resultante de mutação somática e ocorre na célula-tronco (*stem cell*) comprometendo a maturação mielóide. A incidência da LMA ajustada por idade é de 3,6 casos novos por 100.000 habitantes por ano, com uma idade mediana ao diagnóstico de 66 anos. As deficiências da hematopoese na medula óssea, com a substituição das células normais por células imaturas que nela se acumulam, resultam numa insuficiência funcional da medula óssea que, em consequência, se expressa clinicamente por anemia, sangramento, infecções e síndrome de hiperviscosidade. A medula óssea e o sangue periférico são principalmente caracterizados por leucocitose com predomínio de células imaturas, mormente os blastos. A LMA é uma neoplasia maligna agressiva e com prognóstico ruim. Muitos dos pacientes não têm indicação para o tratamento intensivo da doença, com quimioterapia em doses elevadas. A cura da LMA ocorre ainda numa minoria de pacientes adultos que se submetem aos diversos protocolos de quimioterapia e, nos casos de prognóstico intermediário ou desfavorável, apesar do elevado potencial de morbidade, os resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH) ou



autólogo (auto-TCTH) são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão, sendo que o auto-TCTH é reservado para o paciente que atingiu resposta molecular após recaída da leucemia do subtipo promielocítica aguda (LPMA).

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

A azacitidina é um agente antineoplásico pertencente a classe terapêutica dos antimetabólicos análogos da pirimidina. Tem o nome comercial de Vidaza[®], pó liofilizado para injeção, sendo disponível em frasco ampola com 100 mg de azacitidina para uso subcutâneo em adultos. Acredita-se que a azacitidina (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[®].

O medicamento Vidaza[®] tem indicação em bula para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos: anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB; leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada).



Hervé Dombret *et al* em um ensaio multicêntrico, randomizado, aberto, de fase III entre a população de difícil tratamento de pacientes com 65 anos ou mais com leucemia mielóide aguda (LMA) com >30% de blastos de medula óssea “mostrou que a azacitidina foi associada a uma melhora significativa do quadro clínico” na sobrevida global mediana e sobrevida em 1 ano. Segundo este estudo internacional conduzido em 18 países (Blood.2015), entre 488 pacientes com LMA recém-diagnosticada, a sobrevida global mediana foi de 10,4 meses para aqueles que receberam azacitidina (Vidaza®) vs 6,5 meses para aqueles tratados com tratamentos atuais de LMA comumente usados ($P = 0,1009$), e as respectivas taxas de sobrevida em 1 ano foram 46,5 % vs 34,2%.

Pierre Fenaux *et al* em ensaio financiado pela *Celgene Corporation* e publicado no *Lancet Oncology* (2009), avaliaram o efeito da azacitidina na sobrevida global em comparação com os três regimes de cuidados convencionais mais comuns. Neste ensaio clínico de fase III, internacional, multicêntrico, controlado, de grupo paralelo e aberto, os pacientes com síndromes mielodisplásicas de alto risco foram aleatoriamente designados um a um para receber azacitidina (75 mg / m² por dia durante 7 dias a cada 28 dias) ou tratamento convencional (melhor tratamento de suporte, citarabina em baixa dose ou quimioterapia intensiva conforme selecionado pelos investigadores antes da randomização). Os pacientes foram estratificados pelas classificações do sistema de pontuação prognóstica franco-americana-britânica e internacional; a randomização foi feita com um tamanho de bloco de quatro. O desfecho primário foi a sobrevivência global. As análises de eficácia foram por intenção de tratar



para todos os pacientes designados para receber tratamento. Entre 13 de fevereiro de 2004 e 7 de agosto de 2006, 358 pacientes foram aleatoriamente designados para receber azacitidina (n = 179) ou regimes de cuidados convencionais (n = 179). Quatro pacientes nos grupos de azacitidina e 14 nos grupos de tratamento convencional não receberam drogas do estudo, mas foram incluídos na análise de eficácia por intenção de tratar. Após um acompanhamento médio de 21,1 meses (IQR 15,1–26,9), a sobrevida global mediana foi de 24,5 meses (9,9 - não alcançada) para o grupo azacitidina versus 15,0 meses (5,0 meses 6–24 · 1) para o grupo de cuidados convencionais (taxa de risco 0 · 58; IC de 95% 0 · 43–0 · 77; log-rank estratificado p = 0 · 0001). No último acompanhamento, 82 pacientes no grupo da azacitidina morreram em comparação com 113 no grupo de tratamento convencional. Em 2 anos, com base nas estimativas de Kaplan-Meier, 50,8% (IC 95% 42,1–58,8) dos pacientes no grupo da azacitidina estavam vivos em comparação com 26,2% (18,7-34,0 3) no grupo de cuidados convencionais (p <0 · 0001). As citopenias periféricas foram os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns para todos os tratamentos. Os autores concluem que o tratamento com azacitidina aumenta a sobrevida geral em pacientes com síndromes mielodisplásicas de alto risco em relação ao tratamento convencional.

Em um estudo conduzido por **Itzykson R, Thépot S, Berthon C, et al** de tratamento com azacitidina em 130 pacientes com LMA com mais de 50 anos (idade média, 67 anos) que tiveram recidiva ou falha de indução com quimioterapia intensiva, a taxa de resposta geral foi de 17% (resposta completa [CR]:10%, CR com recuperação incompleta da contagem de



plaquetas ou neutrófilos[cri]: 7%).A sobrevida global mediana foi de 8,4 meses.

Em um estudo randomizado de fase III, a azacitidina prolongou significativamente a sobrevida global (SG) em comparação com os regimes de tratamento convencionais (CCRs) em pacientes com síndromes mielodisplásicas de risco intermediário-2 e alto. Aproximadamente um terço desses pacientes foram classificados como portadores de leucemia mielóide aguda (LMA) de acordo com os critérios atuais da OMS. **Pierre Fenaux et al** (J Clin Oncol 2009) comparou os efeitos da azacitidina versus CCR na OS neste subgrupo. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber azacitidina subcutânea 75 mg / m² / d ou CCR (melhor tratamento de suporte [BSC] apenas, citarabina em baixa dose (LDAC) ou quimioterapia intensiva [IC]). Dos 113 pacientes idosos (idade mediana, 70 anos) designados aleatoriamente para receber azacitidina (n 55) ou CCR (n 58; 47% BSC, 34% LDAC, 19% IC), 86% foram considerados inaptos para IC. Em um acompanhamento médio de 20,1 meses, a SG mediana para pacientes tratados com azacitidina foi de 24,5 meses em comparação com 16,0 meses para pacientes tratados com CCR (taxa de risco de 0,47; IC de 95%, 0,28 a 0,79; P 0,005) e 2- as taxas de sobrevida global no ano foram 50% e 16%, respectivamente (P 0,001). As taxas de SG em dois anos foram maiores com azacitidina versus CCR em pacientes considerados impróprios para IC (P 0,0003). Azacitidina foi associada a menos dias totais no hospital (P 0,0001) do que CCR. Em pacientes adultos mais velhos com LMA definida pela OMS com baixa contagem de blastos de medula (20% a 30%), a azacitidina prolonga



significativamente a SG e melhora significativamente várias medidas de morbidade do paciente em comparação com o CCR.

Vidaza® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a azacitidina ou manitol. Vidaza® é também contraindicado em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. O tratamento com azacitidina 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. Como a azacitidina é potencialmente hepatotóxica em pacientes com comprometimento hepático preexistente severo, cautela é necessária em pacientes com doença hepática. Pacientes com comprometimento renal devem ser muito bem monitorados quanto à toxicidade, já que azacitidina e seus metabólitos são primariamente excretados pelos rins. Reações Adversas que ocorrem mais comumente (Via SC): náusea, anemia, trombocitopenia, vômitos, piroxia, leucopenia, diarreia, fadiga, eritema no local de injeção, constipação, neutropenia e equimose.

4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação

O medicamento azacitidina (Vidaza®) tem registro na ANVISA aprovado de número 125760020.

| Medicamento | Tabela de preços da medicação (preço por) | | | | |
|--|---|--------------|----------|---|---|
| | PF | PMGV ICMS 0% | PMGV 18% | Custo médio estimado do tratamento mensal | Custo global médio estimado do tratamento (6 meses) |
| VIDAZA® (UNITED MEDICAL) 100MG/200MG PO LIOFUSUS INJ SC FA VD INC X 200MG (*) | 1486,70 | 1486,70 | 1863,00 | 20.804,00 | 125.000,00 |



| | |
|--|--|
| | PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo |
|--|--|

Fonte: CMED PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO

PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)

PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR - PMC (PREÇO PARA FARMÁCIAS E DROGARIAS)

Publicada em 01/07/2020.

5) Sobre o fornecimento da medicação pelo SUS:

O medicamento azacitidina não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Segundo **Maria Bethânia Lopes de Moraes, Pâmela Santiago Mariath Vidal, Daniela Rabelo Reis, Fábio Alves dos Santos e Rayssa Almeida dos Santos** em NOTA TÉCNICA Nº 959/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS sobre o Medicamento Azacitidina na LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA em ADULTOS:

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida 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.

Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, 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 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.



Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por 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). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como 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 (Conforme pode ser visto em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).



A alegação de que a "APAC não cobre os custos do tratamento" é sofismático, pois implica na aceitação da premissa inválida de que a APAC seria o único meio de custeio do tratamento oncológico no SUS. Não é assim na oncologia, como não o é nas demais especialidades médicas. Os pagamentos de ações de saúde no SUS ocorrem por "pacote", ou seja, os prestadores recebem um valor fixo para um dado atendimento (ex: consulta, exame, quimioterapia, internação, cirurgia, etc.). Não importa o valor dos insumos usados em cada caso, o valor sempre é o mesmo. Este ressarcimento é apenas a parte direta dos recursos públicos destinados à atenção à saúde. Os hospitais credenciados ao SUS dispõem de outras fontes de financiamento público para seu funcionamento: doações orçamentárias (hospitais públicos), convênios para custeio e investimento, doação de equipamentos, captação de recursos junto à sociedade (filantrópicos), renúncia fiscal (filantrópicos) e permissão para atendimento à saúde suplementar (filantrópico). Sob nenhuma circunstância ou justificativa nenhum medicamento, seja de uso oral ou parenteral, pode ser fornecido *in totum* a doentes ou parentes, menos ainda quando a sua finalidade é paliativa e a duração do seu uso não é planejada. A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas



operacionais e de segurança. A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações.

O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois INEXISTE QUIMIOTERAPIA POR TEMPO INDEFINIDO OU INDETERMINADO EM ONCOLOGIA, DEVIDO TODA QUIMIOTERAPIA, DE QUALQUER FINALIDADE, TER INTERVALOS DE TEMPO E DURAÇÃO PREVIAMENTE PLANEJADOS, SEJA PELO ESTABELECIDO A PARTIR DO COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DO TUMOR, SEJA PELO PROGNÓSTICO DO CASO.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no



sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, pode ser consultada na página:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>.

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com a quimioterapia de neoplasias do adulto, inclusive a Leucemia Mielóide Aguda:

03.04.06.007-0 - Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 1ª linha;

03.04.06.008-9 - Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 2ª linha;

03.04.06.009-7- Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 3ª linha;

03.04.06.010-0 - Quimioterapia Curativa de Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt - 4ª linha.

6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

O medicamento azacitidina não foi incorporado pelo SUS e não consta na RENAME 2020.As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mielóide Aguda do Adulto segundo PORTARIA Nº 705, DE 12 DE AGOSTO DE 2014 recomendam os medicamentos:



antraciclina (daunorrubicina ou idarrubicina ou mitoxantrona) e citosina arabinosídeo (protocolo "7 + 3") além do Transplante de células-tronco hematopoiéticas. Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), o tratamento da LMA no adulto deve ocorrer da seguinte forma: quimioterapia inicial de indução de remissão (três dias de antraciclina(daunorrubicina ou idarrubicina ou mitoxantrona) e 7 dias de citarabina com um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas no caso de células leucêmicas residuais no exame da medula óssea), seguida por quimioterapia de consolidação (ciclos repetitivos, pelo menos 3, de citarabina em altas doses) para prevenir a recidiva. A terapia de manutenção não deve ser administrada rotineiramente no adulto com LMA, exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda. A indicação do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH), como parte da terapia padrão, possibilita um incremento nas taxas de resposta e possibilidade de cura de pacientes de risco intermediário e elevado. As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.

Segundo a *American Cancer Society* os medicamentos quimioterápicos como Citarabina, Idarubicina, Topotecano e Fludarabina fazem parte do tratamento assim como novas drogas como sapacitabina, laromustina e guadecitabina.

A CONITEC em relatório de recomendação de março de 2020: USO DE VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA PARA



PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INELEGÍVEIS À QUIMIOTERAPIA INTENSIVA concluiu que as evidências clínicas são incipientes, baseadas em apenas um ensaio clínico não randomizado de fase 1b e aberto. Existem ECR em andamento, que poderão fornecer resultados mais robustos para, futuramente, orientar a tomada de decisão no SUS. Além disso, a avaliação econômica apresentou limitações importantes e demonstrou o alto custo relacionado ao tratamento proposto. Pelo exposto, a CONITEC, em sua reunião ordinária, realizada no dia 04 de março de 2020, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela **não** incorporação no SUS de venetoclax em combinação com azacitidina para tratamento de pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) recém-diagnosticados e que são inelegíveis à quimioterapia intensiva.

7) **Conclusões:**

O medicamento azacitidina (Vidaza®) tem indicação em bula aprovada pela ANVISA para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos: anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB; leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem (classificação OMS); e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada). A LMA é uma doença grave e invariavelmente fatal se não tratada. Não há perspectiva de cura com o uso do medicamento. Alguns estudos



mostram que pacientes abaixo de 60 anos tem em torno de 30-40% de chance de estarem vivos em 5 anos a depender das alterações genéticas, enquanto que nos pacientes com idade superior a 60 anos, as chances são muito reduzidas e chegam aos 5%-10% de sobrevida em 5 anos. Estudos científicos mostram que a azacitidina aumentou a sobrevida global mediana em 3,8 meses versus os tratamentos atuais comumente usados para LMA (10,4 versus 6,5 meses; $P = 0,1009$). A segurança da azacitidina em pacientes com idade ≥ 65 anos com LMA ($> 30\%$ de blastos) foi consistente com seu perfil de segurança conhecido em outros estudos. A azacitidina aumentou a sobrevida geral mediana entre pacientes com 65 anos ou mais com $> 30\%$ de blastos. Outro estudo demonstrou que a azacitidina é viável em pacientes com LMA recidivante / refratária com mais de 50 anos. A taxa de resposta geral foi de 17%, incluindo 10% de remissões completas. A sobrevida global mediana foi de 8,4 meses. O resultado foi melhor em pacientes com citogenética de risco intermediário e poucos blastos periféricos.

A azacitidina não está incluída na lista de Assistência Farmacêutica do SUS, não faz parte da RENAME 2020 nem do PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da LMA. Não há recomendação da CONITEC de incorporar o medicamento para LMA no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, segundo última portaria de março de 2020.

O custo do tratamento (6 meses) estimado seria R\$125.000,00 (cento e vinte e cinco mil reais) segundo CMED de julho de 2020.



8) Respostas aos Questionamentos do Magistrado

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

Sim.

Vide item 03

O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de *Off Label*?

A azacitidina tem recomendação em bula para o tratamento da doença da parte autora.

Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Não há possibilidade de cura da LMA.

Vidaza® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a azacitidina ou manitol, assim como também contraindicado em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados.

Não há no relatório médico descrição de contraindicação para a parte autora.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Não foi encontrado no relatório médico o ECOG do paciente.



- c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?**

O SUS fornece tratamento para LMA (vide itens 05 e 06). Não há possibilidade de substituição de azacitidina (Vidaza®) por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que tenha os mesmos efeitos.

- d) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame, considerando o fato de que o autor sofre de LMA?**

Estudos mostram que azacitidina prolonga a sobrevida global e melhora várias medidas de morbidade do paciente em comparação com regimes de tratamento convencionais.

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

O fármaco azacitidina (Vidaza®) tem registro na ANVISA aprovado de número 125760020.

Não é disponibilizado pelo SUS.

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

Não há tratamento alternativo eficaz pelo SUS.

Não indicação de cirurgia nem radioterapia para o caso, a quimioterapia sistêmica não teria a mesma eficácia da azacitidina.



- g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?**

Os medicamentos quimioterápicos como Citarabina, Idarubicina, Topotecano e Fludarabina fazem parte do tratamento da LMA segundo PCDT do MS assim como novas drogas como sapacitabina, laromustina e guadecitabina são alternativas terapêuticas potenciais, porém não mais baratos e não disponibilizados pelo SUS além de não terem aprovação pela ANVISA para o tratamento da patologia.

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

Não

- i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.**

O custo (6 meses) seria R\$125.000,00 (cento e vinte e cinco mil reais)

- j) 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?**



O uso da azacitidina tem indicação em bula aprovada pela ANVISA para o tratamento da doença em questão. Segundo alguns estudos reduz o risco de óbito e prolonga a sobrevida em quase quatro meses do paciente. A taxa de resposta geral foi de 17%, incluindo 10% de remissões completas. A sobrevida global mediana foi de 8,4 meses. A azacitidina não está incluída na lista de Assistência Farmacêutica do SUS, não faz parte da RENAME 2020 nem do PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da LMA. Não há recomendação da CONITEC de incorporar o medicamento para LMA no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS segundo última portaria de março de 2020. O tratamento tem custo elevado.

9) Referências

- Maria Bethânia Lopes de Moraes, Pâmela Santiago Mariath Vidal, Daniela Rabelo Reis, Fábio Alves dos Santos e Rayssa Almeida dos Santos. NOTA TÉCNICA Nº 959/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS. Medicamento Azacitidina na LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA em ADULTOS.
- VIDAZA®. Bula em <https://media2.celgene.com/content/uploads/vidaza-pi.pdf>
- Azacitidina (VIDAZA®). Bula. ANVISA
- USO DE VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INELEGÍVEIS À QUIMIOTERAPIA INTENSIVA. Relatório de Recomendação. CONITEC. Março/2020.



- Hervé Dombret et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-29.
- Itzykson R, Thépot S, Berthon C, et al. Azacitidine for the treatment of relapsed and refractory AML in older patients. *Leuk Res*. 2015;39(2):124-130. doi: 10.1016/j.leukres.2014.11.009
- M. Heuser, Y. Ofran, N. Boissel, S. Brunet Mauri, C. Craddock, J. Janssen, A. Wierzbowska & C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Available online 17 March 2020.
- Pierre Fenau et al. *The Lancet Oncology* Volume 10, Issue 3, March 2009, Pages 223-232.
- Pierre Fenau, Ghulam J. Mufti, Eva Hellström-Lindberg, Valeria Santini, Norbert Gattermann, Ulrich Germing, Guillermo Sanz, Alan F. List, Steven Gore, John F. Seymour, Herve Dombret, Jay Backstrom, Linda Zimmerman, David McKenzie, C.L. Beach, and Lewis R. Silverman. Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 28:562-569. © 2009 by American Society of Clinical Oncology.



- Leucemia mielóide aguda do adulto em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.XXX p. : il.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 705, DE 12 DE AGOSTO DE 2014.Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto.
- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO.01/07/2020.
- Notas Técnicas 246 E 261/NAT-JUS/CE