



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 520

**Solicitante:** Exma. Sra. Juíza Dra. Lia Sammia Souza Moreira

**Vara:** 9ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0273133-51.2020.8.06.0001

**Tipo de solicitação:** Medicamento

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:** 07/01/2020

**Data do Parecer:** 13/01/2020

## SUMÁRIO

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



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **azacitidina** (Vidaza®) como tratamento de manutenção para paciente de 57 anos com leucemia mieloide aguda de alto risco (cariótipo complexo) em remissão completa após transplante alogênico de medula óssea.

### 2) Considerações teóricas

As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células hematopoiéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células transformadas. 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. O evento inicial que determina a proliferação neoplásica é desconhecido, mas é resultante de mutação somática e ocorre na célula-tronco, comprometendo a maturação mieloide.

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 hematopoiese 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, em especial os blastos.

A porcentagem de blastos exigida para o diagnóstico de LMA é 20% ou mais de mieloblastos ou monoblastos/promonócitos ou megacarioblastos no sangue periférico ou na medula óssea. Havendo menos do que 20% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, o diagnóstico de LMA também pode ser feito quando há a alteração cariotípica  $t(8;21)(q22;q22)$ ,  $inv(16)(p13.1q22)$ ,  $t(16;16)(p13.1;q22)$  ou



t(15;17)(q22;q12). A atual classificação da Organização Mundial da Saúde baseia-se em anormalidades citogenéticas ou na citogenética molecular para subdividir a LMA em diversas entidades genético-clínicopatológicas.

Aspectos clínicos, morfologia celular, marcadores de superfície e a citogenética são fatores que, em LMA, predizem a mortalidade relacionada ao tratamento. Entre os aspectos clínicos, destacam-se: idade do doente, capacidade funcional (performance status), história prévia de doença medular (p.ex., síndrome mielodisplásica) e exposição a agentes quimioterápicos.

O cariótipo das células leucêmicas é o fator mais importante para se prognosticar a resposta à quimioterapia de indução e a sobrevida global do paciente. O sistema Europeu de Prognóstico Leukemia Net (ELN) categoriza o paciente adulto jovem em quatro grupos de risco: favorável, intermediário-1, intermediário-2 e adverso. Pacientes com cariótipo complexo, como no caso da parte autora, são caracterizados como integrantes do grupo de prognóstico adverso.

O tratamento da LMA exige uma quimioterapia inicial de indução de remissão, com o objetivo de atingir remissão completa (RC) da doença e consequente restauração das células sanguíneas normais. Esta fase é seguida por uma terapia de pós-remissão para erradicar a doença residual mínima. Depois, dois a quatro cursos de "consolidação" com ou sem tratamento prolongado de "manutenção". Nos casos de prognóstico intermediário ou desfavorável, apesar do elevado potencial de morbidade, os resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico ou, em situações especiais, do transplante autólogo, são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão.

O tratamento com transplante alogênico tem intenção curativa em pacientes com leucemia. Contudo, o risco de recidiva em doentes com cariótipo complexo ou outras características citogenéticas de alto risco, como no caso da parte autora, ainda é expressivo após o transplante. Estudos retrospectivos mostram uma sobrevida livre de recidiva pós-transplante inferior a 30% nesse grupo de doentes. Estratégias pós-transplante de redução de risco têm sido investigadas.



### 3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

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 à azacitidina.

De acordo com a bula do medicamento, azacitidina está indicada para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica dos subtipos anemia refratária com excesso de blastos (AREB), leucemia mieloide aguda com 20-30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem 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).

O caso da parte autora, contudo, não corresponde a um dos cenários em que a azacitidina está aprovada. O doente teve remissão completa após transplante alogênico de medula óssea e seu médico assistente sugere o emprego da azacitidina como manutenção para reduzir o risco de recidiva pós-transplante. As evidências clínicas que sustentam essa indicação da azacitidina são frágeis e serão discutidas adiante.

Em tese, a administração de terapia de manutenção pos-transplante com capacidade de aumentar o efeito enxerto-versus-leucemia ou de oferecer atividade antitumoral direta representa uma estratégia promissora para reduzir recidiva tumoral. A azacitidina demonstra atividade no manejo da síndrome mielodisplásica e no tratamento de leucemia mieloide aguda em atividade e tem potencial de causar hipometilação mesmo em baixas doses. Há um racional, portanto, para investigar o papel do medicamento no cenário de manutenção pós-transplante.



Tal abordagem foi avaliada em estudo clínico de fase I, em que 45 pacientes foram tratados com azacitidina em diversas doses (DE LIMA et al, 2010). A sobrevida livre de eventos e a sobrevida global em 12 meses foram de 58% e 77%, respectivamente. Os autores consideraram que os dados eram promissores e que mereceriam investigação em estudos randomizados. Outros pequenos estudos com os agentes antineoplásicos decitabina e CC-486 igualmente sugeriram que tratamento de manutenção pós-transplante é seguro e promissor (PUSIC et al, 2015; DE LIMA et al, 2018). Esses estudos formaram a base para a condução de estudos randomizados comparados com placebo.

O estudo de fase III que avaliou o papel da azacitidina pós-transplante, contudo, teve resultado desanimador (ORAN et al, 2020). Foram incluídos 187 pacientes em remissão completa pós-transplante. Os doentes foram tratados com azacitidina de manutenção ou placebo por um total de 12 meses. Não houve diferença em sobrevida livre de recidiva ou em sobrevida global entre os braços.

Um estudo de fase III investigou o uso da azacitidina de manutenção em pacientes que obtiveram resposta completa após quimioterapia de indução (WEI et al, 2020). Observou-se um aumento da sobrevida livre de recidiva (4,8 versus 10,2 meses;  $p < 0,001$ ) e da sobrevida global (14,8 versus 24,7 meses;  $p < 0,001$ ) nos pacientes tratados com o hipometilante. Contudo, o estudo excluía pacientes previamente expostos a transplante alogênico de medula, de forma que seus resultados não podem ser extrapolados para o cenário atual da parte autora.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), “não está claro se a terapia com agentes hipometilantes [como a azacitidina] após transplante alogênico contribui para reduzir recidiva [em pacientes com leucemia mieloide aguda], uma vez que pode prover toxicidade sem benefício terapêutico em doentes que podem estar curados com o transplante alogênico isolado”. A ESMO acrescenta que “manutenção com agentes hipometilantes [como a azacitidina] não pode ser recomendada fora de estudos clínicos” (HEUSER et al, 2020).



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. Após a 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 a eficácia de azacitidina em pacientes com 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.

#### 4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	VIDAZA®
Princípio ativo	azacitidina
Registro ANVISA	125760020
Vencimento do registro	03/2029
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico	Não
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de 120 mg ou 400 mg Uso intravenoso
Laboratório	UNITED MEDICAL LTDA
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vidaza® é indicado 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).</li> </ul>

\*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351769941201466/?substancia=25724&monodroga=S&situacaoRegistro=V> (Acesso 13 Jan 2021)



#### **5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)**

Conforme informações obtidas no endereço eletrônico da CONITEC, não consta solicitação de incorporação ao SUS da azacitidina para tratamento da doença que acomete a parte autora.

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

O SUS disponibiliza as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto, de acordo com a Portaria nº 705, de 12 de agosto de 2014. A azacitidina não é citada na portaria. De forma similar, não há referência a tratamento de manutenção pós-remissão completa induzida por transplante alogênico.

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

Conforme a Portaria nº 705, de 12 de agosto de 2014, as opções terapêuticas para leucemia mieloide aguda incluem: terapia de indução com poliquimioterapia; terapia de consolidação com citosina arabinosídeo; terapia de manutenção, restrita aos doentes com leucemia promielocítica aguda; e transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os cuidados de suporte incluem antibioticoterapia e hemoterapia, quando indicados.

A azacitidina não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

#### **8) Custo do tratamento**

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 06/01/2021.

<b>TABELA DE PREÇOS (R\$)</b>			
<b>AZACITIDINA</b>	<b>ICMS 18%</b>	<b>Custo</b>	<b>Custo anual</b>



	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>	mensal estimado <sup>§</sup>	médio estimado <sup>§</sup>
<b>VIDAZA (UNITED MEDICAL)</b>					
100MG/200MG PO LIOF SUS INJ SC FA VD INC X 200MG	1.863,00	“	1461,90	7.309,50	87.714,00
<b>AZACITIDINA (UNITED MEDICAL)</b>					
100MG/200MG PO LIOF SUS INJ SC FA VD INC X 200MG	1.210,93	“	950,22	4.751,10	57.013,20

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

\*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP) ]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

“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.

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

## 9) Conclusões

A parte autora é portadora de leucemia mieloide aguda com cariótipo complexo, caracterizada como de alto risco. Submeteu-se a transplante alogênico de medula óssea e obteve remissão completa da doença. O tratamento tem intenção curativa, mas está associado a risco expressivo de recidiva; devido ao perfil cariotípico do doente, uma sobrevida livre de recidiva pós-transplante inferior a 30% é esperada. Estudos de braço único e pequena dimensão sugerem atividade da terapia de consolidação pós-transplante com azacitidina, mas têm graves limitações metodológicas. O estudo randomizado de fase III que avaliou a azacitidina no cenário da parte autora é negativo. A indicação da azacitidina como manutenção pós-transplante não é recomendada por diretrizes internacionais como a da Sociedade Europeia de Oncologia Médica devido à fragilidade das evidências clínicas. A droga não faz parte das diretrizes do SUS, não foi avaliada pela CONITEC e não foi integrada à RENAME. Não foi autorizada pela ANVISA com esta indicação e, portanto, deve ser considerada *off label* para a condição da parte autora. O custo do tratamento





completo, conforme solicitado pelo médico assistente, calculado a partir da apresentação de menor custo, é de R\$ 57.013,20.

**10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:**

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

As opções terapêuticas para leucemia mieloide aguda oferecidas pelo SUS são: terapia de indução com poliquimioterapia; terapia de consolidação com citosina arabinosídeo; terapia de manutenção, restrita aos doentes com leucemia promielocítica aguda; e transplante de células-tronco hematopoiéticas. A parte autora obteve remissão da doença após transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e, em conformidade com o PCDT do Ministério da Saúde, deve permanecer em acompanhamento clínico rigoroso na atual fase da doença.

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

O uso da azacitidina como manutenção após remissão completa induzida por transplante alogênico de medula não é sustentado por estudo de fase III. Não há evidência de que possa aumentar sobrevida ou reduzir recidiva nesse cenário. De acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia Médica, não deve ser recomendado fora de um estudo clínico em pacientes com o perfil da parte autora, devido á fragilidade da evidência científica.

**c. Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?**

Não.



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

O medicamento é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a azacitidina ou manitol e para pacientes com tumores hepáticos malignos avançados.

**e. Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?**

Em pacientes com remissão completa após transplante alogênico de medula, não há tratamento de manutenção com eficácia comprovada e larga indicação clínica. A recomendação é o acompanhamento clínico rigoroso.

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

É aprovada pela ANVISA, mas para outras indicações. Deve ser considerada *off label* para a condição da parte autora. Não é incorporada ao SUS.

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

Não.

**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.**

O medicamento não é imprescindível. De acordo com as melhores evidências médicas e as diretrizes internacionais de conduta, recomenda-se que o paciente permaneça em acompanhamento clínico rigoroso, sem terapia antineoplásica ativa, na atual fase do tratamento.

## 11) Referências



Bula do Vidaza®: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=210](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=210)

43022016&pIdAnexo=3756159

Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv.* 2020 Nov 10;4(21):5580-5588.

de Lima M, Giralt S, Thall PF, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer.* 2010 Dec 1;116(23):5420-31.

Jabbour E, Giralt S, Kantarjian H, et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Cancer.* 2009;115(9):1899-1905.

de Lima M, Oran B, Champlin RE, et al. CC-486 maintenance after stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(10):2017-2024.

Pusic I, Choi J, Fiala MA, et al. Maintenance therapy with decitabine after allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(10):1761-1769.

Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al; QUAZAR AML-001 Trial Investigators. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med.* 2020 Dec 24;383(26):2526-2537.

Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jun;31(6):697-712.

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\\_GOV\\_2019-03-12.pdf/52201bdf-ad49-41d7-9237-af6846350a85](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-03-12.pdf/52201bdf-ad49-41d7-9237-af6846350a85)>. Acesso em 13 de janeiro de 2021.



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