



### NOTA TÉCNICA Nº 523

**Solicitante:** Juiz Dr. Ricardo de Araújo Barreto  
da 02ª Vara da Comarca de Horizonte

#### Número do processo:

0050235-64.2020.8.06.0086

**Data:** 25/01/2021

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3-4
4. Evidências científicas-----	4-6
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	06
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	07
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	07
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	08
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	08
10. Custo da medicação-----	09
11. Conclusões-----	09-10
12. Respostas aos questionamentos do Magistrado	10-12
13. Referências-----	12-14



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se do paciente F.B. da Silva, brasileiro, DN 13/12/1943, casado, natural de Aracoiaba-CE e residente e domiciliado em Horizonte-CE com diagnóstico de Leucemia mielomonocítica crônica (CID 10: C93.1 = Leucemia monocítica crônica) e em acompanhamento pelo Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo-HUWC-UFC desde 2019. Segundo relatório do médico hematologista foi prescrito o medicamento 5´Azacitidina na dose 75mg/m<sup>2</sup> com ciclos de 7 dias a cada 28 dias num período previsto inicialmente de 9 meses. Solicitado portanto 07 ampolas para cada ciclo e para o tratamento completo 63 ampolas.

### 2) Considerações teóricas

Segundo a *American Cancer Society* o transplante de células tronco é o único tratamento curativo de pacientes com leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). Esse tipo de tratamento é indicado principalmente para pacientes jovens com doador compatível. Também pode ser uma opção para alguns pacientes mais velhos, porém segundo relatório médico o paciente em questão de 76 anos não tem *status de performance* clínica para quimioterapia de alta dose ou transplante alogênico de medula óssea.

**Se o transplante de células tronco não for uma opção de tratamento, a LMMC não tem possibilidades de cura.** Neste caso, o objetivo do tratamento é aliviar os sintomas, evitando possíveis complicações e reduzindo os efeitos colaterais do tratamento. O



tratamento de suporte, como transfusões de sangue, fatores de crescimento celular e antibióticos para o tratamento de infecções, é administrado a todos os pacientes.

O uso de azacitidina ou decitabina também são uma opção de tratamento para a LMMC. A azacitidina é injetada por via subcutânea, durante 7 dias seguidos mensalmente. A decitabina também é injetada, uma vez a cada 8 horas durante 3 dias ou uma vez por dia durante 5 dias. Estes medicamentos provocam aumento das taxas sanguíneas acima dos valores observados antes do início do tratamento.

Um grande benefício para os pacientes que recebem azacitidina ou decitabine é a diminuição do número de transfusões e uma melhora na qualidade de vida. Se a doença responde ao tratamento, os pacientes apresentam menos fadiga.

O tratamento com hidroxiureia pode ajudar alguns pacientes com número de glóbulos brancos aumentados. Este medicamento diminui os monócitos e a necessidade de transfusões. Ele também pode diminuir o tamanho do baço, permitindo que o paciente se sinta mais confortável. Segundo relatório médico o paciente já fez uso de hidroxiureia com controle da leucocitose mas evoluiu com piora da anemia e queda das contagens das plaquetas.

Combinações de quimioterápicos convencionais utilizados no tratamento da leucemia mieloide aguda podem ser uma opção para os pacientes mais jovens e com bom estado geral de saúde , mas raramente são utilizadas e não se aplica ao caso em questão.

### **3) Eficácia do medicamento**

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).

#### 4) Evidências científicas

**Pierre Fenaux *et al*** (Lancet 2009) em um ensaio clínico de fase III, internacional, multicêntrico, controlado, de grupo paralelo e aberto, onde os pacientes com síndromes mielodisplásicas de alto risco foram aleatoriamente designados um a um para receber azacitidina (75 mg / m<sup>2</sup> 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. Este estudo está registrado com ClinicalTrials.gov, número NCT00071799.

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 tratamento convencional (taxa de risco 0 · 58; IC 95% 0 · 43–0 · 77; logram 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 global em pacientes com síndromes mielodisplásicas de alto risco em relação ao tratamento convencional.

**Guillermo Garcia-Manero *et al*** em Estudo de fase I da azacitidina oral em síndromes mielodisplásicas, leucemia mielomonocítica crônica e leucemia mielóide aguda para determinar a dose máxima tolerada (MTD), segurança, perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos e atividade clínica de uma formulação oral de azacitidina em pacientes com síndromes mielodisplásicas (MDSs), leucemia mielomonocítica crônica (CMML) ou leucemia mielóide aguda (AML) onde os pacientes receberam 1 ciclo de azacitidina subcutânea (SC) (75 mg / m<sup>2</sup>) nos primeiros 7 dias do ciclo 1, seguido de azacitidina oral diariamente (120 a 600 mg) nos primeiros 7 dias de cada ciclo adicional



de 28 dias. Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos foram avaliados durante os ciclos 1 e 2. Os eventos adversos e as respostas hematológicas foram registrados. A transição para azacitidina SC foi permitida para não respondedores que receberam 6 ciclos de azacitidina oral. No geral, 41 pacientes receberam azacitidina oral e SC (MDSs, n 29; CMML, n 4; AML, n 8). A toxicidade limitante da dose (diarreia de grau 3/4) ocorreu na dose de 600 mg e a MTD foi de 480 mg. Os eventos adversos de grau 3/4 mais comuns foram diarreia (12,2%), náuseas (7,3%), vômitos (7,3%), neutropenia febril (19,5%) e fadiga (9,8%). A exposição à azacitidina aumentou com o aumento das doses orais. A biodisponibilidade oral relativa média variou de 6,3% a 20%. A azacitidina oral e SC diminuiu a metilação do DNA no sangue, com efeito máximo no dia 15 de cada ciclo. Respostas hematológicas ocorreram em pacientes com MDSs e CMML. A taxa de resposta geral (ou seja, remissão completa, melhora hematológica ou independência de hemácias ou transfusão de plaquetas) foi de 35% em pacientes previamente tratados e 73% em pacientes não tratados previamente.

Os autores concluem que a azacitidina oral estava biodisponível e demonstrou atividade biológica e clínica em pacientes com MDSs e CMML.

##### 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS **não** disponibiliza a azacitidina para o tratamento farmacológico da LMC, mas disponibiliza outros medicamentos quimioterápicos como o mesilato de imatinibe, além do dasatinibe e do nilotine, padronizados no PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO que são adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos pelas Secretarias de Saúde para os hospitais e, por esses, aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). A LMC pode ser tratada ainda pelo SUS com hidroxiureia, alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina, inibidores de tirosinoquinase (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e TCTH-AL.



#### 6) Sobre a liberação pela ANVISA

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

Vidaza® é indicado para o tratamento de doentes adultos que não são elegíveis para transplantação de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) com:

- Síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco intermédio 2 e de alto risco de acordo com o Sistema de Classificação de Prognóstico Internacional (International Prognostic Scoring System - IPSS)
- Leucemia mielomonocítica crónica (Chronic Myelomonocytic Leukaemia - CMML) com 10-29% de blastos na medula óssea sem doença mieloproliferativa,
- Leucemia mieloide aguda (LMA) com 20-30% de blastos e displasia multissérie, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS),
- LMA com > 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS.

#### 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado



#### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento azacitidina **não** é fornecido pelo SUS, não sendo, portanto disponível no serviço público, nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020).

Os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

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

Existe um relatório de recomendação da CONITEC (2020) sobre PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO. O tratamento farmacológico contemplado na diretriz inclui: o inibidor da tirosinoquinase (ITQ) de primeira geração mesilato de imatinibe e os de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe). A diretriz não contempla o uso da azacitidina.

Segundo o PCDT: Não existem opções terapêuticas disponíveis no Brasil para o tratamento de pacientes que tenham falhado aos três inibidores disponíveis, especialmente no caso de perda de resposta citogenética e hematológica. Nessa





situação, há indicação de TMO (Transplante de medula óssea) alogênico. Poderá ser utilizada a combinação de alfa interferon e citarabina até a realização do TMO.

#### 10) Custo do medicamento (Vidaza®)

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento p/ mês	Custo global médio estimado do tratamento
VIDAZA® (UNITED MEDICAL) 100MG/200MG PO LIOF SUS INJ SC FA VD INC X 200MG (*)	R\$ 1486,70	R\$	R\$ 1863,00	R\$ 10.500	R\$ 94.500
	<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo				

#### 11) Conclusões

O medicamento azacitidina é comercializado no Brasil com o nome Vidaza® (United Medical), Winduza® (DR. Reddys do Brasil) e Azacitidina® (United Medical), não se encontra disponível em nenhuma lista do serviço público. Embora aprovado pela ANVISA com indicação no tratamento da LMC não é disponibilizado pelo SUS. Não há contrapartida do município nem da União para a compra deste medicamento e o Estado não possui recursos orçados para tal aquisição. Tem custo aproximadamente de R\$ 94.500 (noventa e quatro mil e quinhentos reais). O sistema público através de



PCDT aprovado pela CONITEC disponibiliza os seguintes fármacos para o tratamento da LMC pelo SUS: o inibidor da tirosinoquinase (ITQ) de primeira geração, mesilato de imatinibe e os de segunda geração, nilotinibe e dasatinibe. A diretriz não contempla o uso da azacitidina.

Trata-se de um paciente de 76 anos, que não tem status de performance clínica para quimioterapia de alta dose ou transplante alogênico de medula óssea. Se o transplante de células tronco não for uma opção de tratamento, a LMMC não tem possibilidades de cura. Neste caso, o objetivo do tratamento é aliviar os sintomas, evitando possíveis complicações e reduzindo os efeitos colaterais do tratamento.

Existem evidências científicas sobre opções de tratamento e resultados clínicos satisfatórios do uso da azacitidina para pacientes com síndromes mielodisplásicas de alto risco e leucemia mielomonocítica crônica onde a quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (alo-HSCT) não é apropriado para pacientes idosos e / ou com comorbidades; como no caso em questão.

## **12. Em resposta aos questionamentos do magistrado:**

### **1. O medicamento solicitado foi aprovado pela ANVISA? Em caso afirmativo qual o no. do registro?**

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

### **2. O medicamento solicitado está incluído na lista da RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica e é fornecido pelo SUS?**

O medicamento azacitidina não é fornecido pelo SUS, não sendo, portanto disponível no serviço público, nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020).



**3. Em caso negativo há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do requerente?**

Não

**4. O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no país ou depende de importação?**

O medicamento Vidaza® é fabricado por Baxter Oncology GmbH 33790 Halle/Westfalen Alemanha para Celgene Corporation Summit, NJ 07901 Estados Unidos e importado por United Medical Ltda. Av. dos Imarés, 401 CEP 04085-000 São Paulo, SP Brasil. CNPJ n.º 68.949.239/0001-46 Ind. Brasileira.  
[www.unitedmedical.com.br](http://www.unitedmedical.com.br).

USO RESTRITO A HOSPITAIS VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**5. Qual o prazo necessário para o fornecimento?**

O medicamento é produzido-fornecido por empresas sediadas no país e é facilmente encontrado em farmácias no Brasil. O prazo de compra e aquisição dependerá do orçamento e processo de compra do órgão responsável pelo processo. No Estado do CE a COASF - Coordenadoria de Assistência Farmacêutica e na Prefeitura de Horizonte pela CELAF – Célula de Assistência Farmacêutica do Município.

**6. Qual o custo médio do fármaco solicitado?**

R\$ 94.500 (Custo para 09 meses de tratamento)

**7. Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública? Quais são eles?**

Não



**8. Os fármacos fornecidos pelo SUS são eficazes para o tratamento da moléstia do requerente?**

O SUS disponibiliza o tratamento quimioterápico com o inibidor da tirosinoquinase (ITQ) de primeira geração, mesilato de imatinibe e os de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe) porém segundo relatório médico o paciente em questão de 76 anos não tem status de performance clínica para quimioterapia de alta dose ou transplante alogênico de medula óssea.

**9. Existem outros esclarecimentos /observações que o corpo técnico julgue necessários para balizar a decisão judicial?**

Trata-se de um paciente de 76 anos, que não tem *status de performance clínica* para quimioterapia de alta dose ou transplante alogênico de medula óssea. Se o transplante de células tronco não for uma opção de tratamento, a LMMC não tem possibilidades de cura. Neste caso, o objetivo do tratamento é aliviar os sintomas, evitando possíveis complicações e reduzindo os efeitos colaterais do tratamento.

Existem evidências científicas sobre opções de tratamento e resultados clínicos satisfatórios do uso da azacitidina para pacientes com síndromes mielodisplásicas de alto risco e leucemia mielomonocítica crônica onde a quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (alo-HSCT) não é apropriado para pacientes idosos e / ou com comorbidades; como no caso em questão.

**13. Referências**

NT 246 NAT JUS/CE

NT 261 NAT JUS/CE



NT 458 NAT JUS/CE

Vidaza®. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pt.pdf)

Abordagem Geral do Tratamento da Leucemia Mielomonocítica Crônica. American Cancer Society (17/02/2016).

Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, Yang H, Zhao C, Kadia T, Borthakur G, Pemmaraju N, Sasaki K, Estrov Z, Cortes J, Ravandi F, Alvarado Y, Komrokji R, Sekeres MA, Steensma DP, DeZern A, Roboz G, Kantarjian H, Garcia-Manero G. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood*. 2017 Sep 28;130(13):1514-1522. doi: 10.1182/blood-2017-06-788497. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28774880; PMCID: PMC5620419.

Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas Leucemia mieloide crônica do adulto em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde, Brasília, 2014.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E



AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Relatório de Recomendação. CONITEC. Fevereiro de 2020.

Garcia-Manero G, Gore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, Macbeth KJ, Laille E, Giordano H, Sakoian S, Jabbour E, Kantarjian H, Skikne B. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2521-7. doi: 10.1200/JCO.2010.34.4226. Epub 2011 May 16. PMID: 21576646; PMCID: PMC3675699.

Bell JA, Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Fram RJ, Faller DV. Systematic Literature Review of Treatment Options and Clinical Outcomes for Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Apr;18(4): e157-e166. doi: 10.1016/j.clml.2018.02.001. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29475821.

Pierre Fenaux 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 March; 10(3): 223–232. doi:10.1016/S1470-2045(09)70003-8.