



NOTA TÉCNICA NÚMERO 530

Solicitante: Exmo. Sr. Juíz Dr. Emilio de Medeiros Viana

Vara: 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0275560-21.2020.8.06.0001

Tipo de solicitação: Medicamento

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS: 20/01/2020

Data do Parecer: 27/01/2020

SUMÁRIO

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



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **azacitidina** (Vidaza®) para paciente de 74 anos com leucemia mieloide aguda considerado inelegível para quimioterapia agressiva.

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.

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 manejo da LMA é ditado pela condição clínica do paciente. Pacientes mais jovens e/ou mais aptos são tratados com terapia de indução intensa com o objetivo de atingir remissão completa 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, que inclui cursos de consolidação e manutenção. Nos casos de prognóstico intermediário ou desfavorável, os resultados do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão.

Por outro lado, pacientes mais idosos ou mais frágeis têm baixa capacidade de tolerar o tratamento convencional. Deve-se avaliar de modo criterioso os parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico nesse grupo de indivíduos. Comumente terapias menos intensas, ou mesmo cuidados de suporte exclusivos, são recomendados. De acordo com o PCDT de LMA do Ministério da Saúde, pacientes com idade entre 60 e 74 anos e com performance status abaixo do índice 2 de Zubrod e sem comorbidades podem ser tratados como o adulto jovem, resultando em uma taxa de 50% de remissão completa e taxa de morte pelo tratamento abaixo de 15%. Já para o paciente muito idoso (75 ou mais anos), a alternativa apontada é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada à hidroxiureia oral. Pacientes idosos com LMA não submetidos a tratamento antineoplásico ativo têm prognóstico pobre, com sobrevida mediana de 3 meses e sobrevida em 2 anos inferior a 10%.

Diferentes estudos avaliaram o papel da citarabina em baixa dose em doentes considerados inaptos para tratamento intenso. Em um estudo randomizado, os doentes tratados com citarabina tiveram taxa de remissão mais alta (18% versus 1%) e melhor sobrevida global (HR 0,60; IC 95% 0,44-0,81), quando comparados com pacientes tratados com hidroxiureia. A sobrevida livre de doença em pacientes que obtiveram resposta completa com a citarabina foi de 8 meses. Em um estudo multicêntrico com 87 pacientes >65 anos, reportou-se uma taxa de remissão completa de 32% com citarabina. Não houve diferença de sobrevida em relação a pacientes tratados com quimioterapia intensiva, mas a taxa de remissão foi menor. Apesar da



evidência de atividade, a sobrevida mediana nos pacientes com LMA tratado com citarabina em baixa dose é de apenas 4 a 7 meses em diferentes estudos. Os resultados pobres em longo prazo fizeram com que novos medicamentos fossem estudados nesse cenário, incluindo os agentes hipometiladores azacitidina e decitabina.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

A azacitidina é um análogo de nucleosídeo que provoca a hipometilação do DNA das células doentes da medula óssea. Os efeitos citotóxicos da azacitidina causam a morte de células que se dividem rapidamente, incluindo células cancerosas que não respondem aos mecanismos de controle de crescimento normal. A hipometilação pode restaurar a função normal de genes que sejam críticos para diferenciação e proliferação.

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.

Um estudo de fase III com 488 pacientes de pelo menos 65 anos com LMA recém-diagnosticada comparou azacitidina com um regime de cuidado convencional, que poderia ser suporte clínico exclusivo, citarabina em baixa dose ou quimioterapia intensa de indução. Os pacientes tratados com azacitidina tiveram sobrevida marginalmente superior em comparação com os doentes tratados com cuidados convencionais (10 versus 7 meses; HR 0,85; IC 95% 0,69-1,03). Entre aqueles selecionados para cuidado de suporte exclusivos, os pacientes randomizados para azacitidina tiveram maior sobrevida mediana (6 versus 4 meses; HR 0,60; IC 95% 0,38-0,95). A sobrevida não diferiu entre aqueles pacientes tratados com azacitidina, citarabina em baixa dose ou terapia intensa de indução. A taxa de remissão completa



ou recuperação hematológica incompleta foi de 28% nos pacientes tratados com azacitidina.

Em outro estudo de fase III, a azacitidina foi comparada com um regime de quimioterapia convencional, que poderia ser citarabina em baixa dose, quimioterapia intensa ou suporte exclusivo. O estudo incluiu 358 pacientes, a maior parte dos quais com síndrome mielodisplásica; os dados devem ser interpretados com cautela, já que pacientes com LMA compunham uma minoria dos doentes incluídos. A azacitidina associou-se a melhor sobrevida mediana (25 versus 16 meses; HR 0,47; IC 95% 0,28-0,79), sobrevida global em 2 anos (16% versus 50%) e resposta hematológica (29% versus 12%). As citopenias periféricas foram os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns para todos os tratamentos.

Em 35 pacientes com LMA recém-diagnosticada, a taxa de resposta completa ou incompleta à azacitidina foi de 31%. Os autores encontraram uma taxa de sobrevida mediana de 9 meses nesse grupo de doentes. Já em um estudo conduzido por Itzykson et al com 130 pacientes com mais de 50 anos e falha à quimioterapia intensiva, a taxa de resposta com azacitidina foi de 17%, incluindo 10% de resposta completa. A sobrevida global mediana foi de 8,4 meses.

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. Outras reações ao tratamento incluem náusea, anemia, trombocitopenia, vômitos, pirexia, diarreia, fadiga, eritema no local de injeção, constipação e equimose. 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"> 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).

*<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.



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 hematopoéticas. Pacientes inelegíveis para tratamento intensivo podem ser tratados com citarabina subcutânea em baixa dose, que é associada a maior sobrevida quando comparada com hidroxiureia oral, ou com medidas de suporte clínico exclusivo, como transfusões e antibioticoterapia conforme necessário.

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.

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
AZACITIDINA	ICMS 18%			Custo mensal estimado [§]	Custo anual médio estimado [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
VIDAZA (UNITED MEDICAL)					
100MG/200MG PO LIOF SUS INJ SC FA VD INC X 200MG	1.863,00	“	1461,90	20.466,60	122.799,60
AZACITIDINA (UNITED MEDICAL)					
100MG/200MG PO LIOF SUS INJ SC FA VD INC X 200MG	1.210,93	“	950,22	13.303,08	79.818,48

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%.

**TJCE**Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará**NAT-JUS**Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

“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 e, devido à sua idade e condição clínica, não foi considerada apta para a realização de quimioterapia intensa contra a doença. A sobrevida mediana esperada em pacientes com essa condição, na ausência de tratamento antineoplásico, é de apenas três meses. O Ministério da Saúde recomenda terapia com citarabina em baixa dose, que está associada a taxa de remissão em torno de 20% e sobrevida mediana de 4-7 meses. O tratamento com azacitidina em pacientes com LMA sem terapia prévia e inelegíveis para terapia intensa mostrou aumentar a sobrevida em relação ao suporte clínico exclusivo em estudos com limitações metodológicas e é aprovada pela ANVISA com essa indicação. Contudo, os resultados permanecem pobres, com sobrevidas medianas em torno de 7 a 10 meses. A diferença de sobrevida em relação à citarabina em baixa dose não atingiu significância estatística no estudo de referência.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização *off label*? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Sim, há evidências científicas de eficácia de qualidade moderada. O medicamento está aprovado no Brasil para uso em leucemias agudas e, portanto, não é considerado *off label* com essa indicação. Não há expectativa de cura. O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a azacitidina ou manitol e para pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. Não há informação sobre contraindicação no caso da parte autora.



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

Em linhas gerais, há evidência de benefício do tratamento oncológico para pacientes com ECOG 0 a 2. Não há informação sobre o status ECOG da parte autora.

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 e insumos pleiteados por outro que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Em casos de pacientes inelegíveis para terapia intensiva, o Ministério da Saúde recomenda tratamento com citarabina em baixa dose, que está associada a taxa de remissão em torno de 20% e a sobrevida mediana de 4-7 meses. Hidroxiureia é outro medicamento disponível no SUS que pode ser útil. Medidas de suporte, como transfusões sanguíneas e antibioticoterapia, fazem parte do manejo do paciente com LMA e também são disponibilizadas pelo sistema público.

d) O fármaco somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora sua saúde e qualidade de vida? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Evidências de qualidade moderada indicam que azacitidina aumenta modestamente a sobrevida de pacientes com LMA virgem de tratamento, quando comparado com suporte clínico exclusivo. Não se identificou diferença em escores de qualidade de vida entre pacientes tratados com azacitidina ou com quimioterapia padrão.

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

Sim, tem registro na ANVISA. Não é disponibilizado pelo SUS.



f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia que o fármaco requerido?

Em pacientes inelegíveis para quimioterapia intensa, como no caso da parte autora, citarabina em baixa dose mostra alguma eficácia, é recomendada pelo Ministério da Saúde e disponibilizada no SUS. Cirurgia e radioterapia não têm papel no manejo da doença.

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

Outros fármacos com atividade na doença são decitabina, venetoclax, inibidores de IDH e gentuzumabe ozogamicina. Estes agentes têm eficácia modesta, custo elevado e não estão disponíveis no SUS.

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

Azacitidina se mostrou discretamente superior à citarabina em baixa dose, fármaco disponível no SUS, em estudo randomizado com vieses significativos. Contudo, a sobrevida mediana dos pacientes com LMA virgem de terapia prévio, sem status para terapia intensiva, manejados com azacitidina – um perfil, portanto, similar ao da parte autora - é de apenas 7-10 meses nos principais estudos clínicos. A diferença absoluta em relação ao tratamento disponível no SUS é de apenas dois meses de ganho de sobrevida mediana, sem significância estatística claramente estabelecida no subgrupo de doentes do qual o reclamante faz parte.

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



O custo do tratamento completo, cuja duração é estimada em seis meses, seria de R\$ 79.818,48.

j) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o medicamento e insumos prescritos e requeridos judicialmente são imprescindíveis ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde?

Considerando o modesto benefício do tratamento, a ausência de superioridade estatisticamente significativa em sobrevida em relação ao tratamento disponível em pacientes com o perfil da parte autora, o custo elevado e a existência de terapia alternativa oferecida pelo SUS, o entendimento desta nota técnica é que o medicamento solicitado não é imprescindível.

11) Referências

Bula do Vidaza®: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=210

43022016&pIdAnexo=3756159

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10:223.

Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126:291.

Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: 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>. 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.

Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, et al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. *Cancer*. 2012;118(4):1014.