



NOTA TÉCNICA NÚMERO 570

| | |
|-------------|---|
| Medicamento | X |
| Material | |

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

9ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0220757-54.2021.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

30/03/2021

Data do Parecer: 07/04/2021

SUMÁRIO

| TÓPICO | Pág |
|--|-----|
| 1. Tema ----- | 2 |
| 2. Considerações teóricas ----- | 2 |
| 3. Eficácia do tratamento e evidências científicas ----- | 5 |
| 4. Sobre o registro pela ANVISA ----- | 8 |
| 5. Sobre a recomendação da CONITEC ----- | 9 |
| 6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público ----- | 9 |
| 7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS ----- | 10 |
| 8. Custo do tratamento ----- | 11 |
| 9. Conclusões ----- | 12 |
| 10. Sobre as perguntas formuladas ----- | 13 |
| 11. Referências ----- | 14 |



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **azacitidina** (Vidaza®) 75 mg/m²/dia por sete dias, em ciclos de 28 dias (equivalente a 14 frascos de 100 mg por mês por pelo menos seis meses), para paciente de 77 anos com síndrome mielodisplásica de subtipo e classificação de risco não reportados.

2) Considerações teóricas

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é um grupo de distúrbios de natureza clonal, originados na célula-tronco hematopoética, caracterizados por citopenias, displasia em uma ou mais linhagens celulares, hematopoese ineficaz e risco aumentado de leucemia mieloblástica aguda (LMA). Por "clonal", entende-se uma população de células formada pela divisão repetida de uma célula comum, no caso a célula-tronco hematopoética. Embora considerado, historicamente, como um estado pré-leucêmico, muitos pacientes não evoluem para LMA, mas sucumbem a complicações das citopenias persistentes.

O quadro clínico é decorrente basicamente do número e do grau das citopenias. Anemia está presente em 60% a 80% dos casos e varia desde assintomática até com manifestação de dispneia aos esforços, taquicardia e tontura. Neutropenia se manifesta por quadros infecciosos de repetição; e plaquetopenia, pelo aparecimento de púrpuras, equimoses e sangramento.

Dados nacionais consolidados são indisponíveis. A incidência da SMD nos Estados Unidos varia de 3,4 a 4,8 por 100.000 pessoas. A SMD é rara nos pacientes com menos do que 50 anos de idade e pode ser encontrada em 20-50 casos/100.000 indivíduos com mais de 70 anos de idade.

Nenhum fator etiológico é identificado na maioria dos pacientes, mas existe uma associação com o fumo, tinturas de cabelo, exposição a toxina industrial e agricultura, medicamentos (p. ex.: quimioterápicos), radiação ionizante e exposição profissional em pedreiras e a grãos de cereais. Algumas doenças hematológicas



hereditárias, tais como anemia de Fanconi, disceratose congênita, Síndrome de Diamond-Shwachman e Síndrome de Blackfan-Diamond, são também associadas a um risco elevado de desenvolver SMD.

Propostas de classificação morfológica com implicações prognósticas visam a identificar subgrupos de pacientes, orientar diferentes opções terapêuticas e permitir análise comparativa de resultados. A nomenclatura adotada a partir de 2001 e atualizada em 2008 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o número de linhagens hematopoéticas acometidas (uma ou múltiplas linhagens), reconhece a síndrome 5q- e estabelece em 20% de blastos o ponto de corte acima do qual se define leucemia aguda. Define ainda como leucemia aguda a presença de um dos cariótipos anormais da LMA, como, por exemplo, a t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16), independente da proporção do número de blastos. Essa classificação pode ser assim resumida:

- Citopenias refratárias com displasia em uma linhagem: anemia refratária (AR), neutropenia refratária (NR), trombocitopenia refratária (TR). O percentual de blastos no sangue periférico é abaixo de 1%. O percentual de blastos na medula óssea é abaixo de 5%, com displasia em uma linhagem e percentual de sideroblastos em anel abaixo de 15%.
- AR com sideroblastos em anel (ARSA): Anemia e ausência de blastos no sangue periférico. O percentual de blastos na medula óssea é abaixo de 5%, com displasia eritroide e sideroblastos em anel nos precursores eritroides em percentual e igual ou acima de 15%.
- Citopenia refratária com displasia de multilinhagem (CRDM): citopenia(s), menos de 1% de blastos no sangue periférico, ausência de bastões de Auer e menos de 1.000 monócitos/mm³. Displasia em 10% ou mais em pelo menos duas linhagens mieloides da medula óssea, menos de 5% de blastos e ausência de bastões de Auer. Presença de cerca de 15% de sideroblastos em anel.



- AR com excesso de blastos-1 (AREB-1): citopenia(s), menos de 5% de blastos no sangue periférico, ausência de bastões de Auer e menos de 1.000 monócitos/mm³. Alterações displásicas observadas em uma ou mais linhagens da medula óssea, 5%-9% de blastos e ausência de bastões de Auer.

- AREB-2: citopenias, 5%-19% de blastos no sangue periférico, podendo haver menos de 5% de mieloblastos com bastões de Auer e menos de 1.000 monócitos/mm³. Displasia de uma ou várias linhagens, 10%-19% de blastos, podendo haver menos de 10% de mieloblastos com bastões de Auer na medula óssea.

- SMD não classificada: citopenias e até 1% de blastos no sangue periférico. Displasias inequívocas observadas em menos de 10% de uma ou mais linhagens, acompanhadas de alteração citogenética específica. O percentual de blastos na medula óssea é inferior a 5%.

- SMD associada a del(5q) isolada: anemia, plaquetas normais ou aumentadas e menos de 1% de blastos no sangue periférico. Na medula óssea, megacariócitos com núcleo hiplobulado em número normal ou aumentado, menos de 5% de blastos com bastões de Auer ausentes e del(5q) isolada.

Escores de classificação de risco são importantes para prognosticar as diferentes apresentações da SMD. O escore mais utilizado e reconhecido é o IPPS, que se baseia em três critérios: porcentagem de blastos na medula óssea, cariótipo e número de citopenias. O escore IPPS divide a SMD em quatro grupos de risco: baixo (0 ponto); intermediário-1 (0,5 a 1,0 ponto); intermediário-2 (1,5 a 2,0 pontos) e alto (igual ou acima de 2,2 pontos).

Vários tratamentos para SMD são disponíveis, incluindo os fatores de crescimento hematopoético, quelantes de ferro, imunomoduladores, terapia epigenética (agente hipometilante), análogos nucleosídios, terapia da LMA e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. O desafio é identificar a base



fisiopatológica para a intervenção terapêutica e definir o objetivo e a intensidade dessa intervenção, adaptando-os ao estágio individual da doença de cada paciente.

Para pacientes nos quais a anemia é o principal problema, administração do medicamento eritropoetina é uma das medidas indicadas e reduz a necessidade de transfusão de sangue. Outra medicação que pode trazer benefício é a administração, para casos específicos, de fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF). G-CSF é indicado pelo PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento de (1) doentes com SMD de risco baixo ou intermediário-1 segundo o IPSS, com contagem de neutrófilos abaixo de $500/\text{mm}^3$ e infecções resistentes ou de repetição requerendo hospitalizações

Lenalidomida é uma droga com boa ação em casos de SMD relacionada à deleção parcial do braço curto do cromossomo 5 (5q). Romiplostim e eltrombopag são opções terapêuticas possíveis para SMD associada a baixa contagem de plaquetas. A quimioterapia também é uma opção terapêutica para casos de maior risco de evolução para LMA. Já o transplante de medula é a única opção terapêutica de cura para SMD. Todavia, o transplante de medula é uma alternativa limitada devido principalmente a três fatores: trata-se ainda de tratamento que envolve riscos; a SMD muitas vezes é uma doença indolente; os pacientes com SMD em geral estão com mais de 60 anos de idade, o que torna o transplante de medula uma intervenção de risco ainda maior.

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 ao Vidaza®.

De acordo com a bula do medicamento, azacitidina está indicada para o tratamento de pacientes com SMD dos subtipos anemia refratária com excesso de



blastos (AREB), leucemia mieloide aguda com 20-30% de blastos na medula óssea com displasia multilineagem e leucemia mielomonocítica crônica. Estudos comprovaram sua eficácia com melhora dos sintomas, das contagens celulares e prolongamento da sobrevida e do tempo de evolução para LMA.

Há escassez de estudos de bom nível de evidência analisando os benefícios da azacitidina no tratamento da SMD, e os resultados encontrados são erráticos. Fenaux et al, em ensaio 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, pacientes com SMD de risco intermediário-2 ou alto foram aleatoriamente designados 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). O desfecho primário foi sobrevida global.

Um total de 358 pacientes foi aleatoriamente designado para receber azacitidina (n = 179) ou regimes de cuidados convencionais (n = 179). A sobrevida global mediana foi de 24,5 meses para o grupo azacitidina versus 15,0 meses para o grupo de cuidados convencionais (taxa de risco 0,58; IC de 95% 0,43-0,77; log-rank estratificado p=0,0001). Em 2 anos, com base nas estimativas de Kaplan-Meier, 50,8% dos pacientes no grupo da azacitidina estavam vivos, em comparação com 26,2% 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.

A revisão sistemática incluindo dois estudos demonstrou que a azacitidina apresentou benefícios em termos de sobrevida global quando comparada ao tratamento convencional nos pacientes com risco intermediário-2 e alto risco (mediana de sobrevida maior em 9,4 meses). Esse aumento de sobrevida foi acompanhado de



melhora na qualidade de vida dos pacientes e não aumentou a toxicidade e mortalidade do tratamento.

Os dados de estudos de vida real geram menos entusiasmo do que a publicação pivotal discutida acima. Múltiplas análises de vida real e de registro têm identificado sobrevidas medianas em torno de 11 a 16 meses com o uso da azacitidina – inferiores, portanto, aos dados do ensaio de fase III. Outros três estudos clínicos randomizados falharam em mostrar ganho de sobrevida mediana com o uso da azacitidina ou de outro agente hipometilante. Além disso, apesar do uso amplo da azacitidina, estudos de registro nos EUA e na Espanha não observaram melhora na sobrevida ao longo dos anos. Tomados em conjunto, pode-se dizer que, apesar da existência de um estudo de fase III bem desenhado de resultado positivo, os dados de eficácia da azacitidina mostram inconsistências.

Apenas cerca de metade dos pacientes tratados com azacitidina têm resposta hematológica, incluindo 10% a 15% com resposta completa. Ademais, a azacitidina não elimina os clones fundadores, que permanecem induzindo hematopoese; portanto, o tratamento não é curativo. A identificação de fatores preditores de resposta e sobrevida é obrigatória para identificar quem poderia se beneficiar. Respostas podem ser encontradas em pacientes com características citogenéticas adversas ou mutações de alto risco, mas pacientes com defeitos bialélicos em TP53 invariavelmente têm resultado pobre.

Em pacientes com SMD de menor risco, as evidências têm menor consistência. A azacitidina está associada a resposta hematológica em cerca de um terço desses doentes e pode reduzir o risco de transformação leucêmica, mas não mostrou prolongar a sobrevida.

O tratamento com azacitidina está associado a neutropenia e trombocitopenia. Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas, a fim de monitorar a resposta e toxicidade. Após o primeiro ciclo, a dosagem dos 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 SMD e comprometimento hepático ou renal não foram estudadas, pois estes pacientes foram excluídos dos estudos clínicos. Como a azacitidina é potencialmente hepatotóxica em pacientes com comprometimento hepático pré-existente, é necessária cautela em pacientes com doença hepática. Pacientes com carga de tumor extensivo devido à doença metastática foram raramente relatados como apresentando coma hepático progressivo e morte durante tratamento com azacitidina, especialmente naqueles pacientes com albumina basal < 3 g/dL.

A azacitidina é contraindicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. Anormalidades renais, variando de creatinina sérica elevada a insuficiência renal e morte, foram raramente relatadas em pacientes tratados com azacitidina intravenosa em combinação com outros agentes quimioterápicos para condição não SMD. Em adição, ocorreu desenvolvimento de acidose tubular renal definida como uma queda em bicarbonato sérico para < 20 mEq/L em associação com urina alcalina e hipocalcemia (potássio sérico < 3 mEq/L), em cinco pacientes tratados com azacitidina e etoposídeo. Pacientes com comprometimento renal devem ser muito bem monitorados quanto à toxicidade, já que azacitidina e seus metabólitos são primariamente excretados pelos rins.

O uso da azacitidina como tratamento inicial de pacientes com SMD de alto risco é uma das recomendações de diretrizes internacionais, como as da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (2020) e do *National Comprehensive Cancer Network* norte-americano (2021). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), órgão público do serviço de saúde do Reino Unido, recomenda o uso de azacitidina como opção de tratamento para adultos portadores de síndrome mielodisplásica de risco intermediário 2 ou alto segundo o *International Prognostic Scoring System* (IPSS), desde que o fabricante forneça o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente.



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 | <p>Tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB (utilizada para classificar as leucemias); Leucemia mieloide aguda com 20-30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem de acordo com a classificação OMS; Leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada).. |

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#!/medicamentos/25351769941201466/?substancia=25724&monodroga=S&situacaoRegistro=V> (Acesso 16 Nov 2020)

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 até o presente momento solicitação de incorporação da azacitidina para o tratamento da doença que acomete a parte autora (CID 10 - D46.2) no âmbito do SUS.

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

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

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

nat.ceara@tjce.jus.br



tratamento da SMD, através da Portaria Nº 493, de 11 de junho de 2015. A azacitidina não é contemplada em nenhuma das duas portarias.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Conforme a Portaria nº 493, de 11 de junho de 2015, as opções terapêuticas para síndrome mielodisplásica incluem: cuidados de suporte, terapia de baixa intensidade e terapia de alta intensidade. Os cuidados de suporte requerem trombocitopenia grave ou hemorragia trombocitopênica. A terapia de baixa intensidade busca, principalmente, a melhora hematológica e inclui o uso de modificadores da resposta biológica e quimioterapia de baixa intensidade, medicamentos que geralmente podem ser administrados no ambulatório, em adição aos cuidados de suporte. Em um estudo clínico, a citarabina em baixa dose mostrou taxa de resposta de 32%, duração mediana de resposta de 6 meses e redução da necessidade de suporte transfusional, ainda que sem impacto definido em sobrevida global ou tempo para progressão.

Para os casos de risco alto e muito alto, utiliza-se a terapia de alta intensidade, no intuito de alterar a história natural da doença (por ex.: melhorar a sobrevivência, diminuir a evolução para leucemia mieloide aguda) e contempla quimioterapia de indução intensiva ou transplante de células-tronco hemopoiéticas. Pressupõe-se que a parte autora é considerada inelegível para terapia de alta intensidade pelo médico assistente devido à idade avançada.

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

03.04.03.003-1 – Doença Mieloproliferativa Rara - 1ª linha

03.04.03.004-0 – Doença Mieloproliferativa Rara - 2ª linha.

Em caso de mielodisplasia, o tratamento com alfaepoetina pode ser indicado; neste caso (e mesmo quando associada à quimioterapia), o seu uso pode ser codificado e registrado como um destes procedimentos, visto que os procedimentos



quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado.

Ressalta-se que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou a talidomida como opção terapêutica da Síndrome Mielodisplásica (códigos da CID-10: D46.0 – Anemia refratária sem sideroblastos, D46.1 – Anemia refratária com sideroblastos e D46.4 – anemia refratária NE – não especificada) para os pacientes refratários à alfaepoetina, tendo um protocolo de uso sido publicado pela Portaria SAS/MS 493, de 11/06//2015.

O medicamento 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, em 07/04/2021.

| AZACITIDINA | TABELA DE PREÇOS (R\$) | | | Custo mensal estimado ⁵ | Custo para 6 meses ⁵ |
|---|------------------------|-----|-------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| | ICMS 18% | | | | |
| | 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%.

“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.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG. O médico assistente planejou o tratamento por, no mínimo, seis meses. O custo anual, caso se opte por manter o tratamento, baseado no produto de menor custo, seria de R\$ 159.636,96.

9) Conclusões

A parte autora é portadora de síndrome mielodisplásica de subtipo e classificação de risco não reportados no relatório do médico assistente. A doença pode ser tratada no SUS com quimioterapia de alta intensidade associada a transplante de medula óssea; quimioterapia de baixa intensidade; e terapia de suporte clínico, incluindo intervenções com fatores estimuladores de colônias e talidomida. Presume-se que a parte autora foi considerada inelegível para transplante de medula óssea devido à idade avançada. Estudos clínicos indicam um ganho de sobrevida mediana de cerca de 9,5 meses com o uso da azacitidina, além de um benefício em qualidade de vida, desde que o paciente seja categorizado como portador de SMD de risco intermediário 2 ou alto. Por outro lado, outros ensaios randomizados, estudos de vida real e dados de registro não confirmaram a magnitude de benefício encontrada no estudo anterior. Ademais, não há evidência de alto nível para justificar o uso da azacitidina em pacientes portadores de SMD de menor risco. As evidências de atividade da azacitidina em pacientes com SMD de alto risco fizeram com que o medicamento fizesse parte das recomendações de diretrizes internacionais de conduta, como as da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (2020) e do *National Comprehensive Cancer Network* norte-americano (2021). A azacitidina é aprovada pela ANVISA apenas para o tratamento da SMD do tipo anemia refratária com excesso de blastos (AREB), para leucemia mieloide aguda com 20-30% de blastos na medula óssea com displasia multilineagem e para leucemia mielomonocítica crônica. Não há informação sobre o subtipo da doença da parte autora. O medicamento não foi avaliado pela CONITEC e não consta no RENAME. O custo semestral do tratamento solicitado, calculado a partir do similar de menor custo, é de R\$ 79.818,48. Caso se opte por manter o tratamento por tempo indefinido, o custo anualizado é estimado em R\$ 159.636,96.



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?

O SUS fornece quimioterapia de alta intensidade com transplante de medula óssea, um tratamento para o qual a parte autora tem contraindicação devido à idade; quimioterapia de baixa intensidade; e terapia de suporte clínico, incluindo intervenções com fatores estimuladores de colônias e talidomida.

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?

É eficiente e aprovado no Brasil para o tratamento de pacientes com SMD de risco alto. Neste grupo de doentes, há evidência de benefício do medicamento em estudo bem desenhado de fase 3, mas a literatura médica traz algumas inconsistências. A categoria de risco da doença da parte autora não foi reportada.

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

Sim, há estudos que indicam um ganho de sobrevida mediana de cerca de 9,5 meses, além de aumento de qualidade de vida, entre os pacientes com SMD de alto risco que utilizam o medicamento. Por outro lado, outros ensaios randomizados, estudos de vida real e dados de registro não confirmaram a magnitude de benefício encontrada no estudo anterior. A categoria de risco da doença da parte autora não foi reportada.



d) Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a azacitidina ou manitol e em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. Não há evidência de contraindicação para o caso da parte autora, de acordo com os dados repassados pelo médico assistente.

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

Sim. O doente poderia ser tratado com quimioterapia de baixa intensidade e com fatores estimuladores de colônias.

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

É aprovada pela ANVISA apenas para o tratamento da SMD do tipo anemia refratária com excesso de blastos (AREB), para leucemia mieloide aguda com 20-30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem e para leucemia mielomonocítica crônica, mas não é incorporada ao SUS. Não há informação sobre o subtipo da parte autora.

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

A definição da categoria de risco e do subtipo da doença é importante para refinar a indicação do medicamento. Em doentes de baixo risco, não há evidência de ganho de sobrevida com o uso do fármaco. Em pacientes com SMD de alto risco, há estudo bem desenhado que mostra aumento de sobrevida, ainda que existam inconsistências na literatura médica.



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.

É possível dizer que estudo clínico bem desenhado indica um ganho de sobrevida mediana de cerca de 9,5 meses com o uso do medicamento, além de um benefício em qualidade de vida, desde que o paciente seja categorizado como portador de SMD de risco intermediário 2 ou alto. As evidências foram suficientes para a incorporação da azacitidina em diretrizes internacionais de conduta. Por outro lado, outros ensaios randomizados, estudos de vida real e dados de registro não confirmaram a magnitude de benefício encontrada no estudo anterior, de onde se conclui que há inconsistências nos dados de eficácia do medicamento. Há tratamentos alternativos oferecidos pelo SUS, incluindo quimioterapia de baixa intensidade e fatores estimuladores de colônias. As notas técnicas do NAT-JUS de número 246 e 261, que avaliaram casos similares, concluíram pela não imprescindibilidade do medicamento devido aos aspectos citados acima. Em pacientes com SMD de baixo risco, não há evidência de ganho de sobrevida com o medicamento solicitado.

.

11) Referências

Bula do Vidaza®: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21043022016&pIdAnexo=3756159

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

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



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

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-03-12.pdf/52201bdf-ad49-41d7-9237-af6846350a85>. Acesso em 16 d novembro de 2020.

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

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

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

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

Fenaux, P. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 10, 223–232 (2009).

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

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-03-12.pdf/0e87159d-88e6-403e-9072-d3d82f936760>. Acesso em 16 de novembro de 2020.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



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

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

ZEIDAN AM, STAHL M, SEKERES MA, et al. A call for action: increasing enrollment of untreated patients with higher-risk myelodysplastic syndromes in first-line clinical trials. *Cancer* 2017;123:3662-72