



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

PARECER TÉCNICO

DEMANDA AZACITIDINA / SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

PROCESSO: 0708322-44.2020.8.07.0018

Vara/ Serventia: 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

ABREVIATURAS:

SMD: síndrome mielodisplásica

1. PACIENTE

1.1. Nome:

M. A. A. S.

1.2. Data de nascimento:

17/04/1958.

1.3. Sexo:

Feminino.

1.4. Diagnóstico:

Síndrome mielodisplásica.

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:

Não foram anexados ao processo resultados de exames complementares.

1.6. Resumo da história clínica:

Segundo relatórios médicos emitidos em 12/11/2020 e 18/12/2020 pela Dra. Lysbeth Lopes Moura, médica do IGESDF (ID: 80210855 – Páginas 1 a 4), a Sra. M. A. A. S., 62 anos, é portadora de síndrome mielodisplásica, diagnosticada em fevereiro de 2019. Descreve que a paciente apresenta anemia grave sintomática dependente de transfusões frequentes, mielograma compatível com síndrome mielodisplásica e com 54% de sideroblastos em anel, cariótipo normal e imunofenotipagem com 1% de blastos (não caracteriza excesso de blastos). Descreve ainda também que a paciente usou eritropoetina recombinante, com posterior perda de resposta.

Diante do que foi acima relatado, a médica assistente indicou a azacitidina, fármaco não padronizado no SUS, para o tratamento da paciente.

Pelo que foi descrito em relatórios médicos, este NATJUS conclui que a paciente apresenta o subtipo de síndrome mielodisplásica denominado “anemia refratária com sideroblastos em anel”.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia:

Medicamento.

2.2. Princípio Ativo:

Azacitidina.

2.3. Via de administração:

Uso subcutâneo.

2.4. Posologia:

Segundo receita médica anexada ao processo (ID 80210855 - Pág. 5), a paciente deverá receber a azacitidina 150mg por 07 dias, a cada 28 dias, continuamente.

.2.5. Registro na ANVISA?

Sim.

2.6. Situação do registro:

Ativo.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não. Em bula, a azacitidina só é indicada para pacientes com síndrome mielodisplásica do subtipo “anemia refratária com excesso de blastos” (AREB), o que não é o caso do paciente.

2.8. Oncológico?

Sim.

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

Não.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Eritropoetina recombinante, talidomida e filgrastim.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Genérico

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PF*
Azacitidina	United Medical	Genérico	1 frasco de 100mg	R\$ 1.202,47

*PF: Preço de fábrica.

Custo anual do tratamento (estimado pelo PF):

Segundo receituário médico anexado ao processo (vide item 2.4), serão necessários 11 frascos de 100mg da azacitidina a cada mês. Assim, a paciente necessitará utilizar 132 frascos em um ano de tratamento. Este, portanto, tem seu custo anual estimado em R\$ 158.726,04.

2.14. Fonte de custo da tecnologia:

PF encontra-se disponíveis no portal da ANVISA (Resolução CMED nº 02, atualizada em 04/01/2020).

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA

3.1. Sobre a síndrome mielodisplásica (SMD):

A síndrome mielodisplásica (SMD) é um grupo heterogêneo de doenças no qual há uma proliferação anormal (doença clonal) e alterações na

maturação das células da medula óssea que produzem as células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas). Pode causar, portanto, anemia, queda na contagem sanguínea dos glóbulos brancos (neutropenia) e/ou queda nas plaquetas do sangue (plaquetopenia). Consequentemente, os indivíduos afetados podem desenvolver sintomas de anemia (fadiga, cansaço), sangramentos e/ou infecções. Alguns tipos de SMD podem evoluir para leucemia aguda.

Existem diversos subtipos de SMD, alguns classificados como sendo de baixo/intermediário risco, outros como sendo de alto risco. Exemplo de um subtipo de SMD classificado como de alto risco é forma “anemia refratária com excesso de blastos” (AREB).

3.2. Sobre o tratamento da SMD:

O tratamento da SMD depende de seu subtipo, da presença de sintomas, da situação clínica do indivíduo doente e do risco de o paciente vir a evoluir para leucemia aguda (baixo versus alto risco).

Indivíduos com doença de alto risco e com boa situação clínica (bom *performance status*) podem, na maioria dos casos, ser tratados com quimioterapia de alta intensidade associada ou não ao transplante de medula óssea alogênico. Esta é a única modalidade de tratamento com potencial de curar a SMD. Agentes quimioterápicos hipometilantes, tal

como a azacitidina, podem também ser utilizados no tratamento desse grupo de pacientes. Os doentes com SMD de baixo risco, se sintomáticos, devem ser tratados com terapia de suporte (transfusões de glóbulos vermelhos e/ou plaquetas), eritropoetina recombinante (alfaepoetina), fatores de crescimento da linhagem mieloide (filgrastim), imunomoduladores (talidomida ou lenalidomida) e/ou quimioterapia com fármacos hipometilantes (azacitidina ou decitabina).

3.3. Sobre os tratamentos para a SMD disponíveis no SUS:

Para os doentes com SMD de alto risco, o SUS disponibiliza quimioterapia de alta intensidade e o transplante de medula óssea alogênico. Para os demais pacientes, o SUS disponibiliza a eritropoetina recombinante (alfaepoetina), o filgrastim e a talidomida.

A eritropoetina recombinante (alfaepoetina) pode melhorar a anemia, reduzir as necessidades transfusionais de glóbulos vermelhos e melhorar a qualidade de vida nos pacientes com SMD^{1,2}.

Pacientes com SMD que desenvolvem neutropenia grave (queda nos glóbulos brancos sanguíneos) podem se beneficiar com o uso de fatores de crescimento da linhagem mieloide, tal como o filgrastim. Tais fármacos são capazes de aumentar o número de neutrófilos no sangue, minimizando assim o risco de infecções³. Esses fármacos podem também ter efeitos

sinérgicos com a eritropoetina recombinante contribuindo para a melhora da anemia em pacientes com SMD⁴.

A talidomida pode ser útil no tratamento de pacientes com SMD portadores de anemia refratária ao uso da eritropoetina recombinante. Zorat *et al* avaliaram o uso da talidomida (dose inicial de 100mg ao dia, aumentada até 400mg/dia, se tolerância) em 30 pacientes com SMD. Em dez deles houve melhora significativa na anemia⁵. Bouscary *et al* estudaram a talidomida em 47 pacientes com SMD de baixo risco, tendo encontrado melhora hematológica em 59% dos pacientes tratados⁶. Chung *et al*, em estudo clínico fase 2, também encontraram benefícios da talidomida no tratamento de pacientes com SMD⁷.

3.4. Sobre o uso da azacitidina no tratamento da SMD:

A azacitidina é um quimioterápico da classe dos hipometilantes. Embora não tenha finalidade curativa, pode ser usado no tratamento da SMD objetivando aumento de sobrevida, redução no risco de progressão para leucemia aguda e melhora nos sintomas e na qualidade de vida, em especial nos pacientes com as formas de alto risco. Silverman *et al*, em ensaio clínico randomizado, compararam o uso da azacitidina *versus* tratamento de suporte em 191 pacientes com SMD de alto risco. Seus resultados mostraram que 60% dos pacientes no grupo azacitidina apresentaram

resposta *versus* 5% no grupo que estava recebendo apenas tratamento de suporte. O tempo mediano até a transformação para leucemia foi maior no grupo azacitidina *versus* grupo tratamento de suporte (21 meses e 13 meses, respectivamente, com $P=0,007$)⁸. Nesse estudo, os pacientes que usaram a azacitidina também apresentaram melhores escores de qualidade de vida que os que receberam somente o tratamento de suporte.

Há menos evidências de benefícios da azacitidina em pacientes com SMD de baixo/intermediário risco. Estudo retrospectivo publicado por Musto *et al* mostrou que, de acordo com os critérios do “2006 International Working Group”, a taxa de resposta com a azacitidina em pacientes com SMD de baixo ou intermediário risco foi de 45,9%⁹.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA

Reduzir a anemia e o risco de progressão para leucemia em pacientes com SMD.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE

Não há, até o momento, recomendações da CONITEC sobre o uso da azacitidina no tratamento de pacientes com SMD.

Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o Ministério da Saúde recomenda o uso da talidomida para pacientes com SMD refratários à eritropoetina¹⁰. Orienta também que fatores de crescimento de linhagem mieloide (filgrastim) podem ser usados em pacientes com SMD que apresentam neutropenia grave e infecções de repetição¹¹.

6. CONCLUSÕES

6.1. Conclusão justificada:

Pelo que foi descrito nos relatórios médicos acostados aos autos, este NATJUS pode concluir que a paciente apresenta o subtipo de SMD denominado “anemia refratária com sideroblastos em anel”. Este subtipo de SMD, principalmente no contexto de ausência de excesso de blastos e alterações cariotípicas no mielograma, pode ser classificado como uma doença de baixo risco de progressão para leucemia aguda.

Portanto, a prescrição da azacitidina para a autora do processo tratado por esta nota técnica é considerada “*off label*”, pois, em bula, esse fármaco só é indicado para o tratamento do subtipo de SMD de alto risco denominado

“anemia refratária com excesso de blastos” (AREB), o que não é o caso da paciente (vide itens 1.6 e 2,7).

A talidomida, fármaco disponível nos SUS e aprovado em PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da SMD, pode melhorar a anemia de pacientes com SMD refratários à eritropoetina e reduzir suas necessidades transfusionais, não havendo relato de que ela já tenha sido utilizada pela autora do processo tratado por esta nota técnica (vide itens 1.6 e 3.2).

Assim, embora se reconheça que haja alguma evidência científica de que a azacitidina pode ser benéfica no tratamento paliativo de pacientes com SMD de baixo ou intermediário risco (ela não tem finalidade curativa), este NATJUS manifesta-se concluir por considerar a demanda como **NÃO JUSTIFICADA**, pois existem medicações disponíveis no SUS para o tratamento da SMD de baixo ou intermediário risco que não foram utilizadas pela autora do processo tratado por esta nota técnica (talidomida) e a paciente não apresenta a forma de SMD para a qual o tratamento com azacitidina foi aprovado (SMD do subtipo AREB).

Salientamos que as notas técnicas exemplificativas anexadas ao processo não consideraram o subtipo de SMD que os pacientes apresentavam e o

uso prévio dos medicamentos disponíveis no SUS para emitir suas conclusões, o que as torna, portanto, bem distintas desta nota técnica.

6.2. Há evidências científicas?

Sim.

6.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM:

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511 traz a definição de urgência e emergência¹²:

“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Greenberg et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). Blood. 2009 Sep 17;114(12):2393-400.*
2. *Steensma et al. Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2015;90(7):969.*
3. *Negrin et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Blood. 1990;76(1):36.*
4. *Lindberg et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma. 1993;11(3-4):221-8.*
5. *Zorat et al. The clinical and biological effects of thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2001 Dec;115(4):881-94.*
6. *Chung et al. Thalidomide for the treatment of myelodysplastic syndrome in Taiwan: results of a phase II trial. Anticancer Res. 2012 Aug;32(8):3415-9.*

7. *Bouscary et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD-2000 trial of the Groupe Français des Myélodysplasies. Br J Haematol. 2005 Dec;131(5):609-18.*
8. *Silverman et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. 2002;20(10):2429.*
9. *Musto et al. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes : a retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program. Cancer. 2010;116(6):1485.*
10. *Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: O Uso da Talidomida na Síndrome Mielodisplásica. Portaria Nº 493, de 11 de junho de 2015.*
11. *Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais - Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos. Portaria Nº 113, de 4 de fevereiro de 2016.*

12.Mena et al. *Urgência e Emergência: os conceitos frente às normas administrativas e legais e suas implicações na clínica médica. Saúde, Ética & Justiça. 2017;22(2):81-94.*

NATJUS RESPONSÁVEL: NATJUS/TJDF

BSB, 14/01/2021