Nota Técnica 286442

Data de conclusão: 26/11/2024 10:39:02

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 286442

CID: C92.0 - Leucemia mielóide aguda

Diagnóstico: leucemia mielóide aguda.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: AZACITIDINA

Via de administração: SC

Posologia: azacitidina 100 mg - Uso subcutâneo. Dose = 75 mg/m² = 138 mg/dia/ 7 dias = 84 frascos/ampolas, para 6 ciclos de 4/4 semanas. O tratamento deve ser contínuo enquanto manter a resposta e não apresentar toxicidade, mediante nova receita, sem interrupções.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: AZACITIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para a condição clínica em que ese encontra a parte autora e de acordo com o PCDT as alternativas disponíveis são a terapia de suporte (antibióticos, medicamentos fatores de crescimento, hemoterapia). (7)

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AZACITIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: AZACITIDINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: AZACITIDINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A azaciditina é um análogo da pirimidina que inibe as DNA/RNA metiltransferases de maneira a alterar a expressão gênica das células (incluindo re-expressão de genes relacionados à diferenciação celular e supressores tumorais) (8). Entre os eventos adversos relacionados ao uso de azacitidina estão a mielossupressão (que pode ser acompanhada de neutropenia e episódios infecciosos, além de anemia e plaquetopenia com necessidade de transfusões), hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e reações no sítio de infusão (8).
Em estudo conduzido por Fenaux e colaboradores (9,10) foi avaliada o uso de azacitidina (HMA) em comparação com a melhor terapia disponível (MTD) para tratamento de síndrome mielodisplásica (SMD) de alto risco e leucemia mielomonocítica crônica em primeira linha, sendo aceito tratamento com Ara-C em baixa doses, terapia intensiva de indução de remissão e terapia de suporte/cuidados paliativos. Nesse estudo, foi conduzida análise de subgrupo entre pacientes idosos com leucemia mieloide aguda e baixa contagem de blastos, nesta subanálise o grupo controle mais frequentemente utilizado foi terapia de suporte (47% dos pacientes do grupo controle) (10). Neste análise do subgrupo foi demonstrado benefício do uso de HMA sobre o grupo MTD, com HR para óbito de 0,47 (IC95% 0,28 a 0,79; P=0,005), com superioridade em sobrevida mediana (24,5 meses vs 16,1 meses). Em relação a segurança, pacientes tratados com azacitidina tiveram menos internações hospitalares e menos dias em internação hospitalar. A taxa de resposta completa foi 18% no grupo azacitidina e 16% no grupo MTD (9). Importante salientar entre as limitações pertinentes à validade interna deste estudo o grupo controle ser composto majoritariamente de terapia paliativa e cuidados de suporte e tratar-se de uma análise de subgrupo, em que o risco de associações fortuitas aumenta. Este estudo incluiu apenas pacientes virgens de tratamento (10).
Um outro estudo, multicêntrico, randomizado, aberto, de fase 3 avaliou a eficácia e segurança da azacitidina versus regimes de tratamento convencionais (CCRs) em 488 pacientes com idade ?65 anos com leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticada com >30% de blastos na medula óssea. Antes da randomização, um CCR (quimioterapia de indução padrão, ara-c em dose baixa ou apenas cuidados de suporte) foi pré-selecionado para cada paciente. O estudo indicou que a mediana de sobrevida global foi comparável (diferença não significativa) com azacitidina vs. CCR: 10,4 meses (IC95% 8,0 a 12,7 meses) vs 6,5 meses (IC95% 5,0 a 8,6 meses), respectivamente (HR de 0,85; IC95% 0,69 a 1,03; P=0,1009). As taxas de sobrevida em um ano nos grupos azacitidina e CCR foram de 46,5% e 34,2%, respectivamente, uma diferença de 12,3% (IC 95%, 3,5%-21,0%). Na análise de sensibilidade que seguiu os pacientes que subsequente receberam terapia para LMA, as proporções de sobrevida em 1 ano foram de 50,7% no braço da azacitidina e de 37,7% no braço do CCR, uma diferença de 13,0% (IC 95%, 3,3% a 22,7%). Uma análise pré-especificada dos pacientes que receberam tratamento de LMA após a descontinuação do medicamento em estudo mostrou que a mediana de sobrevida global com azacitidina vs. CCR foi de 12,1 meses (IC95% 9,2 a 14,2 meses) vs. 6,9 meses (IC95% 5,1 a 9,6 meses; HR 0,76; IC95% 0,60 a 0,96; P=0,019). A análise univariada mostrou tendências favoráveis ??para a azacitidina em comparação com o CCR em todos os subgrupos definidos pelas características demográficas e da doença de base. Os

eventos adversos foram consistentes com o perfil de segurança bem estabelecido da azacitidina (11).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Azacitidina	100 MG PO LIOF84 SUS INJ SC CT FA VD TRANS		R$ 1.207,89	R$ 101.462,76

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 11, de 19 de dezembro de 2019, o CAP é de 20,09%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

A tabela acima foi elaborada a partir da consulta do índice PMVG da tabela CMED em dezembro de 2023. Atualmente a azacitidina é produzida por quatro companhias farmacêuticas. Tendo em vista a dose prescrita foi elaborada a tabela acima, com o valor de 6 meses de tratamento (conforme pleiteado).

Um estudo canadense encontrou uma razão incremental de custo-efetividade de CAN$ 86.182,00 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho considerando todos os comparadores, podendo chegar a CAN $2.152,00 considerando como comparador quimioterapia convencional e medidas de suporte (12). A conclusão final foi de que a azacitidina estava dentro do limiar de custo aceitável para o sistema público canadense. Conclusão semelhante chegou um estudo que levou em consideração a perspectiva do sistema de saúde público espanhol (13). No entanto, a própria Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) indica o uso da azacitadina na formulação oral e para os pacientes em remissão, não faz referência ao uso no contexto paliativo (14).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, considera o uso de azacitadina como opção de tratamento para adultos que não são elegíveis para transplante de células tronco hematopoiéticas e que tenha mais um dos seguintes critérios: síndromes mielodisplásicas de risco intermediário 2 e alto de acordo com o International Prognostic Scoring System (IPSS) ou leucemia mielomonocítica crônica com 10% a 29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo ou leucemia mieloide aguda com 20% a 30% de blastos e displasia multilinhagem. Também condicionam o uso da azacitidina a desconto acordado com o fabricante. Isso porque foi estimado que a relação custo-efetividade incremental associado a essas proporções foi de aproximadamente £47.200,00 por QALY ganho (15).

Não encontramos análise econômica sobre a azacitidina na condição em questão levando em consideração a realidade brasileira.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: potencial aumento do tempo de sobrevida em cerca de 30% a 40% e redução de hospitalizações.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de azacitidina como terapia paliativa em pacientes com LMA que não podem ser submetidos a terapia intensiva, leva a um aumento do tempo de sobrevida em cerca de 30% a 40% e diminuição do número de internações. No entanto, frisamos que a terapia em tela não tem potencial curativo e que mesmo para o benefício acima ainda restam incertezas na literatura com resultados inconsistentes entre os diversos estudos.
Além de benefício modesto para o quadro em tela, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas para casos semelhantes ao do paciente. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Overview of acute myeloid leukemia in adults - UpToDate [Internet]. [citado 23 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 17 de setembro de 2015;373(12):1136–52.

3. Oliai C, Schiller G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia. Br J Haematol. janeiro de 2020;188(1):116–28.

4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an

international expert panel. Blood. 26 de janeiro de 2017;129(4):424–47.

5. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 7 de janeiro de 2016;127(1):62–70.

6. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia - UpToDate [Internet]. [citado 17 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia?search=refractory%20AML&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

7. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto. Portaria Nº 834, De 05 De Setembro De 2014.

8. Azacitidine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 25 de outubro de 2021]. Disponívelem:https://www.uptodate.com/contents/azacitidine-drug-information?search=azacitidine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

9. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, 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. março de 2009;10(3):223–32.

10. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de fevereiro de 2010;28(4):562–9.

11. Dombret H., Seymour J.F., Butrym A., Wierzbowska A., Selleslag D., Jang J.H., Kumar R., Cavenagh J., Schuh A.C., Candoni 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;126:291–299. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664.

12. Levy AR, Zou D, Risebrough N, Buckstein R, Kim T, Brereton N. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes. Curr Oncol Tor Ont. fevereiro de 2014;21(1):e29-40.

13. Crespo C, Moreno E, Sierra J, Serip S, Rubio M. Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. Health Econ Rev. 5 de dezembro de 2013;3(1):28.

14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Azacitidine for Acute myeloid leukemia. October 24, 2022. Available from: https://www.cadth.ca/azacitidine-acute-myeloid-leukemia

15. National Institute for Health and Care Excellence. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance [TA218]Published: 23 March 2011. Available

in: https://www.nice.org.uk/guidance/ta218

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - ATESTMED5), trata-se de paciente com diagnóstico em outubro de 2023 de leucemia mieloide aguda, de origem provavelmente secundária a uma neoplasia mielodisplásica. Paciente com comorbidades, apresenta escala de fragilidade de Karnofsky de 80 (que signifca que é capaz de realizar atividades habituais com esforço, mas apresenta sintomas maiores). Como comorbidades apresenta insuficiência cardíaca de fração com ejeção de 43%, cardiopatia isquêmica e insuficiência renal. Diante deste quadro, foi contraindicado tratamento agressivo e optou-se por tratamento paliativo. Foi, então, iniciado tratamento com citarabina em baixa dose, sem resposta. Nesse contexto, recebeu prescrição de azacitidina como terapia paliativa, medicamento pleiteado neste processo.
A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia dos precursores hematopoiéticos de característica agressiva com manifestações clínicas graves como anemia, leucopenia, hiperleucocitose e plaquetopenia de rápida instalação (1). Apresenta potencial curativo com tratamento baseado em quimioterapia, e por vezes em transplante alogênico de medula óssea, sendo 35% a 40% dos pacientes curados com idade até 60 anos e 5% a 15% dos pacientes curados com idade acima de 61 anos (2). A incidência estimada da LMA é de 3,6 casos para cada 100.000 habitantes novos. A idade mediana do diagnóstico das LMAs é aproximadamente 67-68 anos, acomete homens e mulheres em frequência semelhante, e apresentam como fatores de risco doenças genéticas (exemplos: síndrome de Down, anemia de Fanconi, disceratose congênita, etc.), doenças hematológicas, mutações germinativas e exposições ao longo da vida, em particular, a radiação ionizante, aos benzenos e a agentes quimioterápicos (2). Quando a LMA ocorre após exposição a tratamentos antineoplásicos ou ‘evolui’ de condição hematológica pré-existente (síndrome mielodisplásica, mielofibrose primária, etc) ela é dita como Leucemia Mieloide Aguda Secundária, e apresenta um prognóstico clínico desfavorável (2), uma vez que apresenta menor taxa de resposta às quimioterapias convencionais (aproximadamente 40% a 50%) e piores taxa de sobrevida geral à longo prazo (menor do que 30% em 5 anos) (3).
O tratamento em primeira linha desta enfermidade depende do risco de recaída da doença, estabelecido pelas suas características genéticas e histórico do paciente, e resposta à terapêutica inicial (2,4), sendo considerado terapia de indução de remissão com combinação de quimioterápicos (daunorrubicina e arabinosídeo-C, por exemplo). Entre respondedores se faz consolidação com quimioterapia (usualmente arabinosídeo-C em doses altas a moderadas) para pacientes avaliados como de risco baixo de recaída. Já entre os pacientes com risco intermediário a elevado de recaída da LMA, a terapia de eleição de consolidação é o transplante alogênico de medula óssea (5). Entre pacientes com doença em situação de refratariedade ou de recaída (6), os pacientes são candidatos a terapia intensiva de resgate seguido de transplante alogênico de medula óssea (em regime mieloablativo ou sequencial) ou terapia paliativa baseada em quimioterapia em baixa doses, terapia citorredutora, suporte transfusional.