Nota Técnica 286453

Data de conclusão: 26/11/2024 10:48:23

Paciente

Idade: 68 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 286453

CID: C93.1 - Leucemia monocítica crônica

Diagnóstico: leucemia monocítica crônica.

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 frasco/ampola com 100 mg de azacitidina para uso SC - 75 mg/m² = 144 mg/7 dias = 84 frascos/ampolas, para 6 ciclos de 4/4 semanas (6 meses). O tratamento deve ser contínuo enquanto manter a resposta e não apresentar toxicidade, mediante nova receita do médico assistente, 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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: AZACITIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento de câncer no SUS, não há uma lista específica de medicamentos, vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide tabela CMED.

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). 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 (3).

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada para avaliar a eficácia e toxicidade de ambos os agentes hipometilantes (HMAs, decitabina e azacitidina) no tratamento de pacientes com LMMC (4). Todos os estudos de coorte disponíveis de pacientes com LMMC tratados com decitabina e azacitidina foram identificados. Os desfechos primários foram a resposta a agentes hipometilantes. Estimativas agrupadas de resposta ao tratamento e eventos adversos relacionados ao medicamento foram calculadas utilizando modelos de efeitos fixos ou aleatórios. Quatorze estudos com 600 pacientes com LMMC (decitabina, n=196; azacitidina, n=404) foram identificados e incluídos para metanálise. Os HMAs produziram uma estimativa combinada de resposta ao tratamento de 43% (IC95% 36% a 50%). Os pacientes que receberam azacitidina ou decitabina exibiram incidência comparável de resposta ao tratamento (43% vs. 45%, P=0,810), enquanto uma incidência significativamente maior de resposta completa foi observada em pacientes tratados com decitabina (23% vs. 10%, P<0,001). O tratamento com decitabina também foi associado a maior incidência de independência transfusional (42% vs. 20%, P=0,044). Ambos os HMAs levaram a EAs hematológicos ou não hematológicos objetivos (27% a 43%), enquanto a modificação/atraso da dosagem foi mais frequente em pacientes tratados com azacitidina (81% vs. 67%, P=0,021).

Um ensaio clínico randomizado, de fase 2, distribuiu aleatoriamente pacientes (idade média de 70 anos) com síndrome mielodisplásica (SMD) ou LMMC de alto risco para um dos três regimes baseados em HMA: azacitidina isoladamente, azacitidina mais lenalidomida ou azacitidina mais vorinostate (5). Entre os 53 pacientes com LMMC, a sobrevida global (SG) foi semelhante em todos os braços do estudo e a SG mediana não foi alcançada para nenhuma coorte após quase dois anos de acompanhamento. A sobrevida global foi inferior para pacientes com características citogenéticas adversas, mas não foi afetada pelo braço de tratamento. A taxa de resposta global foi superior para azacitidina mais lenalidomida em comparação com azacitidina (68% vs. 28%), mas as reduções da dose de lenalidomida foram

associadas a uma sobrevida global inferior. Os efeitos adversos graves foram semelhantes nos braços do estudo, mas aqueles que receberam terapia combinada tiveram maior probabilidade de sofrer modificações de tratamento não definidas pelo protocolo e de serem retirados da terapia devido a toxicidades.
Entre 30 pacientes tratados com azacitidina num estudo multicêntrico, a taxa de resposta global foi de 43% (incluindo 7% de resposta completa) e um terço dos pacientes que eram dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos e/ou plaquetas no início do estudo tornaram-se independentes de transfusão durante o tratamento (6).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
AZACITIDINA	100 MG PO LIOF84 SUS INJ SC CT FA VD TRANS		R$ 1.207,89	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 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. 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 janeiro de 2024. Atualmente a azacitidina é produzida por quatro companhias farmacêuticas. O tempo de tratamento foi calculado para 6 meses, conforme pleiteado no processo.
Não encontramos análise econômica sobre a azacitidina na condição em questão levando em consideração a realidade brasileira.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, recomenda a azacitidina como uma opção de tratamento para adultos que não são elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas e que tenham: 1- síndromes mielodisplásicas de risco intermediário ou alto de acordo com o International Prognostic Scoring System (IPSS); 2- leucemia mielomonocítica crônica com 10% a 29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo; 3- leucemia mieloide aguda com 20% a 30% de blastos e displasia multilinhagem, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde. Estas indicações estão condicionadas ao fabricante fornecer azacitidina com o desconto acordado como parte do esquema de acesso do paciente (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alguma resposta ao tratamento em 30% a 40% dos pacientes, com taxas de resposta completa em torno de 10%.

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

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe escassa evidência científica (derivada principalmente de estudos observacionais) de que o uso de azacitidina no tratamento da leucemia mielomonocítica crônica leva a taxa de resposta em torno de 30% a 40%, com taxas de resposta completa da ordem de 10%. Logo, trata-se de tratamento paliativo, com baixa chance de modificar a história natural da doença.
Além deste benefício modesto, 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, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. 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 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 à 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. Padron E, Gurbuxani S. Chronic myelomonocytic leukemia: Clinical features, evaluation, and diagnosis. UpToDate. Topic 96031. Version 27.0.

2. Padron E.Chronic myelomonocytic leukemia: Management and prognosis. UpToDate. Topic 128330. Version 13.0.

3. Azacitidine: Drug information. UpToDate.

4. Xu R, Li M, Wu P, Deng C, Geng S, Huang X, Weng J, Du X. Hypomethylating agents in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia: a meta-analysis and systematic review. Hematology. 2021 Dec;26(1):312-320.

5. Sekeres MA, Othus M, List AF, Odenike O, Stone RM, Gore SD, Litzow MR, Buckstein R, Fang M, Roulston D, Bloomfield CD, Moseley A, Nazha A, Zhang Y, Velasco MR, Gaur R, Atallah E, Attar EC, Cook EK, Cull AH, Rauh MJ, Appelbaum FR, Erba HP. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. J Clin Oncol. 2017;35(24):2745.

6. Drummond MW, Pocock C, Boissinot M, Mills J, Brown J, Cauchy P, Cross NC, Hartley S, Kell J, Szubert A, Cockerill PN, Bowen DT. A multi-centre phase 2 study of azacitidine in chronic myelomonocytic leukaemia. Leukemia. 2014;28(7):1570.

7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance [TA218]. Published: 23 March 2011. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/chapter/1-Guidance

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando o diagnóstico de leucemia mielomonocítica crônica em abril de 2023. Em exame de imunofenotipagem de aspirado medular está descrita a presença de 3,7% de blastos. Iniciou tratamento com hidroxiureia, sem resposta adequada. Apresenta doença em progressão com esplenomegalia volumosa (que ocasiona desconforto abdominal e torácico), anemia, plaquetopenia. Neste contexto, pleiteia o tratamento com o medicamento azacitidina.
A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) é uma doença hematopoiética maligna caracterizada por monocitose no sangue periférico e displasia da medula óssea, frequentemente acompanhada de citopenias, sintomas constitucionais e esplenomegalia. A CMML está entre as leucemias crônicas mais agressivas, com propensão à progressão para leucemia mieloide aguda (LMA). Pacientes com LMMC correm risco de complicações da doença (por exemplo, citopenias), transformação para LMA e toxicidade relacionada ao tratamento. A sobrevida média é geralmente de 20 a 40 meses e um terço pode progredir para LMA, mas os resultados variam de acordo com as características prognósticas de um indivíduo (1,2).
A escolha do tratamento é baseada na elegibilidade para transplante alogênico de células hematopoiéticas (TCH), incluindo idade (geralmente ?70 anos) e ausência de doenças comórbidas importantes, um doador de enxerto disponível e preferência do paciente, sendo o transplante o único tratamento com potencial para curar a LMMC. Para pacientes com LMMC de alto risco que não são adequados para transplante, pode ser considerado tratamento com um agente hipometilante (por exemplo, azacitidina, decitabina) ou hidroxiureia, em vez de apenas cuidados de suporte (1,2).