Nota Técnica 348508

Data de conclusão: 15/05/2025 18:37:20

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Barra do Ribeiro/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: B do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 348508

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? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: AZACITIDINA

Via de administração: subcutânea

Posologia: azacitidina 100 mg - Aplicar 135 mg (75 mg/m²) via SC, 1x por dia, nos primeiros 5

dias de cada ciclo, no total de 6 ciclos, sendo cada ciclo mensal.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

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) (7). Entre os eventos adversos relacionados à azacitidina estão 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 (7).

No estudo HOVON 97, estudo colaborativo europeu, 116 pacientes com idade maior do que 60 anos e performance status adequados foram randomizados a receber terapia de manutenção com azacitidina 50 mg/m² por 5 dias em ciclos de 4 semanas de duração, por até 12 ciclos, ou nenhuma terapia de manutenção (8). Os paciente inclusos deveriam ter diagnóstico de LMA ou SMD com excesso de blastos em remissão após 1 a 2 ciclos de quimioterapia. O desfecho primário foi sobrevida livre de doença (SLD), e o cálculo do tamanho amostral estimado para detectar uma diferença de 20% na SLD foi de 126 pacientes. Quanto ao desfecho primário, os resultados demonstraram benefício em SLD em 12 meses (64% vs. 42%, p = 0,04), no entanto, o mesmo não foi observado para sobrevida global (SG) (84% vs. 70% em 12 meses, p = 0,69). Quanto à segurança, mais pacientes do grupo intervenção apresentaram eventos adversos graves (25% vs 7%), ainda que a necessidade de admissão hospitalar e suporte transfusional tenha sido semelhante nos dois grupos (8).

Estudo randomizado, duplo cego, QUAZAR AML-001, avaliou uma formulação oral de azacitidina (CC-486) com placebo como terapia de manutenção entre 472 pacientes portadores de LMA em remissão após 1-2 ciclos de quimioterapia (9). Pacientes para serem candidatos a este estudo deveriam ter pelo menos 55 anos de idade, LMA de risco intermediário ou desfavorável, ECOG 0 a 3 e apresentar função medular adequada (i.e. neutrófilos > 500/mcL e plaquetas > 20.000/mcL) não elegíveis para transplante. (9). Neste estudo o desfecho primário foi SG, e o uso da intervenção era mantida até que os pacientes apresentassem progressão ou óbito, progressão foi definida como um aumento > 15% de blastos. Quanto ao desfecho primário, foi demonstrado um benefício de 9,9 meses de sobrevida mediana (24,7 meses, IC95% 18,7 a 30,5% vs 14,8 meses, IC95% 11,7 a 17,6%) (9). Eventos adversos de graus 3-4 foram mais frequentes no grupo intervenção (72% vs 63%).

Estudo posterior, avaliou a doença residual mínima (DRM) (?0,1% de células leucêmicas na medula óssea) por citometria de fluxo multiparamétrica em amostras seriadas coletadas no início do estudo QUAZAR AML-001 no dia 1 de cada 3 ciclos. O status DRM basal foi significativamente associado com sobrevida global e sobrevida livre de recidiva. Análises multivariadas mostraram que a azacitidina oral melhorou significativamente a SG e sobrevida livre de recidiva em comparação com placebo, independentemente do status DRM basal. A mediana de SG para pacientes com DRM basal foi de 14,6 meses com AZA oral vs 10,4 meses com placebo (HR, 0,69 [IC 95%, 0,51, 0,93]) e foi de 30,1 vs 24,3 meses, respectivamente, em pacientes que foram DRM negativa basal (HR, 0,81 [0,59, 1,12]). O tratamento com azacitidina

oral também estendeu a duração da negatividade da DRM em 6 meses em comparação com o placebo e resultou em uma taxa mais alta de conversão de DRM no início do estudo para DRM negativa durante o tratamento: 37% vs 19%, respectivamente (10).
Estudo prospectivo multicêntrico de fase II, avaliou a viabilidade do TCTH após tratamento com azacitidina em 70 pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD), 19 com leucemia mieloide aguda (LMA) e 8 com leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) (11). O desfecho primário foi a proporção de pacientes que de fato foram submetidos ao TCTH após ponte com azacitidina. Os desfechos secundários foram taxa de resposta global e segurança da azacitidina, além de SG e sobrevida livre de doença, mortalidade relacionada ao transplante e sobrevida livre de progressão. Após uma mediana de quatro ciclos (intervalo 1-11): 24% dos pacientes alcançaram remissão completa, 14% remissão parcial, 8% de melhoria hematológica, 32% apresentavam doença estável e 22% doença progressiva. Dez pacientes interromperam o tratamento antes dos quatro ciclos planejados, devido a eventos adversos em nove casos. Um doador foi identificado em 73 pacientes e o TCTH foi realizado em 54 pacientes (74% dos pacientes com doador). O TCTH foi associado a uma sobrevida significativamente mais longa (SG mediana 20,9 meses; intervalo: 6,8–40,6) em comparação com aqueles que não receberam TCTH (SG mediana 9,4 meses; intervalo: 0,23–21,3) (P = 0,01, HR 0,41, IC 95% de 0,22 a 0,78). A principal limitação do estudo é que ele não responde se os pacientes que não foram submetidos ao TCTH devido a um evento adverso (13%) ou progrediram durante o uso de azacitidina (20%) poderiam ter se beneficiado do TCTH inicial.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Azacitidina	100 MG PO LIOF60 SUS INJ SC CT FA VD TRANS		R$ 1.262,24	R$ 75.734,40

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 09/12/2023. 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 fevereiro de 2025. Atualmente a azacitidina é produzida por quatro companhias farmacêuticas. Tendo em vista a dose prescrita foi elaborada a tabela acima. O tempo de tratamento foi calculado para 6 meses, conforme receita anexada (Evento 54 - RECEIT3).
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 de manutenção da leucemia mieloide aguda em adultos que estão em remissão completa ou em remissão completa com hemograma em recuperação, após terapia de indução com ou sem tratamento de consolidação, não

elegíveis a transplante de células hematopoiéticas mediante acordo comercial de redução de preço (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida global e aumento da sobrevida livre de recidiva.

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

Conclusão

Tecnologia: AZACITIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente que evoluiu de uma síndrome mielodisplásica para leucemia mieloide aguda, e que realizou tratamento quimioterápico padrão para LMA com remissão morfológica tendo, no entanto, recaído submetendo-se a outro esquema quimioterápico. O paciente aguarda realização de TCTH, sem informações pertinentes quanto a previsão de realização, tampouco em relação a identificação de doador compatível.
Existe escassa evidência científica de qualidade metodológica que sustente a indicação de azacitidina na leucemia mielóide aguda como manutenção/ponte até TCTH. A maioria dos estudos encontrados avaliou o tratamento com azacitidina como manutenção em pacientes inelegíveis para o TCTH. Além disso, os próprios estudos que suportam a indicação de azacitidina como ponte para o TCTH apresentam limitações e vieses. Frisamos que a terapia que tem potencial curativo e de modificar a história natural da doença da parte é o transplante de medula óssea.

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. Azacitidine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 25 de outubro de 2021].

Disponível em: 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
8. Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, van de Loosdrecht AA, Biemond BJ, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. Blood. 28 de março de 2019;133(13):1457–64.
9. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 24 de dezembro de 2020;383(26):2526–37.
10. ROBOZ, G. J. et al. Oral azacitidine prolongs survival of patíents with AML in remission independently of measurable residual disease status. Blood, v. 139, n. L4, p. 2L45-2155, 7 abr. 2A22.
11. Voso MT, Leone G, Piciocchi A, Fianchi L, et al. Feasibility of allogeneic stem-cell transplantation after azacitidine bridge in higher-risk myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemia: results of the BMT-AZA prospective study. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(7):1547-1553. doi: 10.1093/annonc/mdx154. PMID: 28368509.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Oral azacitidine for maintenance treatment of acute myeloid leukaemia after induction therapy (TA827). Published date: 05 October 2022. Disponível em Oral azacitidine for maintenance treatment of acute myeloid leukaemia after induction therapy (nice.org.uk)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora foi diagnosticada com síndrome mielodisplásica em abril de 2023, evoluindo para leucemia mieloide aguda (CID-10 C92) em maio de 2024 (Evento 1 - LAUDO11). Diante desse quadro, foi submetida à quimioterapia de indução com o protocolo 7+3 (daunorrubicina e citarabina), porém não apresentou resposta ao tratamento. Em agosto de 2024, iniciou quimioterapia de resgate com o protocolo Dauno-FLAG+Venetoclax (daunorrubicina, fludarabina, citarabina e venetoclax), sendo este último obtido por doação. No entanto, o tratamento precisou ser interrompido devido a neutropenia prolongada, que evoluiu para choque séptico, exigindo tratamento em unidade de cuidados intensivos. Uma nova avaliação medular realizada em setembro de 2024 indicou resposta morfológica completa, com apenas 0,5% de doença residual. Assim, em outubro de 2024, foi instituída a terapia de consolidação com FLAG+Venetoclax (fludarabina, citarabina e venetoclax), mas novamente houve necessidade de suspensão devido a um episódio de neutropenia febril. Após esse esquema terapêutico, o paciente apresentou resposta medular completa. Atualmente, encontra-se em bom estado geral (ECOG 0) e aguarda avaliação para transplante de medula óssea. Diante disso, pleiteia, por via judicial, o tratamento com azacitidina como terapia de transição até a realização do transplante.
A leucemia mieloide aguda (LMA) é 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 35-40% dos pacientes curados com idade até 60 anos e 5-15% 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 40-50%) 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 arabinosideo-C, por exemplo). Entre respondedores se faz consolidação com quimioterapia (usualmente arabinosideo-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.