

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Empresarial, de Fazenda Pública e Registros Públicos

COMARCA: Contagem

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007546

IDADE: 67 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C92

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Azacitidina 100mg

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Leucemia mieloide aguda

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 61.570

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

i) o cumprimento, pela Conitec, dos prazos e critérios estabelecidos nos arts. 19-Q e 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no Decreto nº 7.646/2011, no que tange à decisão de não incorporação do medicamento em questão ao rol do SUS;

ii) a inexistência de possibilidade de substituição do medicamento requerido por outro já incorporado às listas oficiais do SUS ou contemplado pelos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas vigentes;

iii) a comprovação, com base na medicina fundada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do medicamento pleiteado, respaldada, obrigatoriamente, por evidências científicas de elevado grau de confiabilidade, tais como ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises; e

iv) a demonstração da imprescindibilidade clínica do tratamento, por meio de laudo médico fundamentado, que deverá especificar, inclusive, os tratamentos já realizados pela parte autora.

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme relatório médico datado de 19/12/219, trata-se de paciente de **67 anos, em tratamento no serviço de hematologia da Santa Casa de Belo Horizonte, com diagnóstico de leucemia mielóide aguda. Já em uso**

da Azacitidina 150mg SC, com boa resposta, mas APAC contempla 6 meses de tratamento, entretanto necessita manter o tratamento. Pela sua idade não tem outras opções terapêuticas.

A leucemia é uma doença mieloproliferativa maligna grave, invariavelmente fatal se não tratada. Resulta da transformação neoplásica das células tronco hematopoiéticas primitivas (stem cell) da medula óssea, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células malignas. O evento inicial que determina a proliferação neoplásica nas leucemias é desconhecido, mas é **resultante de uma ou mais alterações cromossômicas e ou mutações genéticas que ocorrem na célula-tronco com sequencial comprometimento de toda a maturação celular. No caso da leucemia mieloide aguda (LMA) este comprometimento determina uma parada da maturação celular da série mielóide na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução da formação dos elementos normais no sangue periférico.**

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a LMA é classificada de acordo com as anormalidades citogenéticas e moleculares existentes que permite a categorizar os pacientes em grupos de risco, com relação ao risco de recaída, sobrevida livre de doença e sobrevida global. O Ministério da Saúde (MS) adaptou esta classificação em 6 grupos: **LMA com anormalidades genéticas recorrentes, LMA com displasia de multilinhagens, LMA e síndrome mielodisplásica (SMD) e associada a terapia, LMA não classificáveis nos grupos acima, Sarcoma mieloide, Leucemias agudas de linhagem ambígua, com subformas distintas.**

A LMA é a leucemia aguda mais comum da população adulta, sendo primariamente uma doença de pacientes idosos com mediana da idade ao diagnóstico de 68 anos. Seu prognóstico é muito heterogêneo e depende de múltiplos fatores relacionados a doença (quantidade de leucócitos e porcentagem de blastos ao diagnóstico, grau de anemia, presença de alterações moleculares de mau prognóstico e de citogenética com características desfavoráveis como a mutações na

posição R172, ser classificado como leucemia mieloide aguda secundária, entre outros) e **fatores relacionados ao paciente (idade avançada ≥ 60 anos, performance status ruim, comorbidade graves, insuficiência renal, fatores psicológicos e sociais, elegibilidade a quimioterapia intensa e/ou transplante)**. Um ou mais desses fatores resultam em diferentes chances de se atingir a remissão completa e diferentes taxas de sobrevida global de acordo com a terapia escolhida. Porém, para os **pacientes inelegíveis ao tratamento intenso, os resultados são desanimadores**. Pacientes abaixo de 60 anos tem em torno de 30-40% de chance de estarem vivos em 5 anos a depender das alterações genéticas, enquanto que os **com idade superior a 60 anos, as chances são reduzidas para 5%-10% de sobrevida em 5 anos**.

Os principais sintomas da LMA são pouco específicos e se caracterizam por febre, dor óssea, fadiga, hemorragia ou infecções recorrentes. Decorrem do acúmulo de células neoplásicas na medula óssea, sangue e tecidos que não são capazes de exercerem a função das células normais, e a falência da produção das células maduras e funcionais do sangue. Assim estes pacientes são propensos a desenvolverem infecções, de curso rápido e fatal. A fadiga, dificuldade em respirar e sangramentos leves (petéquias, hematomas, gengivorragia) ou moderados a graves (sistema nervoso central e pulmão) é secundária a redução de eritrócitos e plaquetas. Seu diagnóstico é suspeitado diante destes achados clínicos e confirmado com os seguintes exames hemograma completo, provas de coagulação incluindo fibrinogênio, de fibrinólise (D-dímeros ou produtos de degradação da fibrina), exame do líquido, mielograma com citoquímicas (PAS, peroxidase, Sudan Black, alfa-naftil, esterase), imunofenotipagem para marcadores mieloides (CD33, CD13, CD14, CD34, HLA-DR, CD61, CD11c, CD41, CD42a, CD56, CD117, Glicoforina/Gero, NG2, CD64), linfóides da Linhagem B e T, citogenética (convencional, de banda ou FISH) e biologia molecular, exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância

nuclear magnética e pesquisa de antígenos de superfície específicos.

Ao longo dos anos, o tratamento da LMA permitiram melhorias na morbidade e mortalidade da doença. O contínuo progresso na compreensão da biologia da doença, na identificação de fatores prognósticos associados com sua evolução e a alocação dos pacientes em esquemas de tratamento de intensidade apropriada. Os medicamentos usados no tratamento da LMA tiveram aperfeiçoado sua administração com notáveis avanços na terapia de suporte que permitiram a otimização da administração da terapia intensiva, com melhores resultados. Atualmente o tratamento padrão inclui quimioterapia de indução intensiva, seguida de quimioterapia de consolidação, com ou sem transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). O objetivo da indução é alcançar a remissão completa (RC), definida como menos de 5% de blastos na medula óssea normocelular, ausência de leucemia extramedular, contagem de neutrófilos acima de 1.000/mm³, e de plaquetas acima de 100.000/mm³. A consolidação visa a eliminar as células leucêmicas residuais que persistem após a indução. Entretanto, devido à idade avançada, condições coexistentes e alta incidência de alterações genômicas desfavoráveis, estes pacientes frequentemente não são elegíveis par a quimioterapia padrão ou apresentam doença refratária a ela. Em vez disto, tais pacientes recebem regimes menos intensivos com agentes hipometilantes (azacitabina e decitabina) e a citarabina em caixas doses.

No Sistema Único de Saúde (SUS) as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do tratamento da LMA no adulto preconiza: quimioterapia inicial de indução de remissão com três dias de antraciclina ou daunorrubicina ou idarrubinia ou mitoxantrona e 7 dias de citarabina com um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas no caso de células leucêmicas residuais no exame da medula óssea, seguida por quimioterapia de consolidação, ciclos repetitivos, pelo menos 3, de citarabina em altas

doses para prevenir a recidiva. A terapia de manutenção não deve ser administrada rotineiramente no adulto com LMA, exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda. A indicação do TCTH alogênico (alo-TCTH), depende das características da doença, do quadro clínico do paciente, de sua idade, da presença de doador compatível e dos riscos. O alo-TCTH possibilita incremento nas taxas de resposta e possibilidade de cura de pacientes de risco intermediário e elevado. A obtenção de remissão hematológica na indução (primeiro ciclo de tratamento) é um fator prognóstico de maior importância. O risco de recaída da LMA em pacientes em remissão completa por 3 a 5 anos é de menos de 10%. Portanto, atingir a resposta completa e a normalidade na produção do sangue são fatores cruciais para uma maior sobrevida global. A consolidação é realizada em pacientes que atingiram remissão clínica e hematológica. Sabe-se que a consolidação é necessária para duração prolongada da remissão hematológica. Porém raramente os pacientes alcançam esta fase de tratamento com os quimioterápicos disponíveis.

A DDT cita que no caso de pacientes ≥ 60 anos, a LMA apresenta desfechos piores que os mais jovens, pois frequentemente respondem menos ao tratamento de indução da quimioterapia devido à alta frequência de alterações genômicas desfavoráveis associadas a resistência ao tratamento e a recaídas constantes. Vale lembrar que a estratégia terapêutica intensiva associa-se a elevada morbimortalidade, principalmente por infecções e complicações de diferentes órgãos. Somadas as comorbidades, funções orgânicas comprometidas e performance status diminuída, estes pacientes apresentam alta taxa de mortalidade relacionado quimioterápico. Por essa razão, a terapia de LMA é normalmente dividida em pacientes elegíveis e não elegíveis para quimioterapia intensiva, não sendo indicada para idosos e/ou com status performance ruim e/ou com muitas comorbidades. No tratamento do idoso é importante ponderar sobre os parâmetros clínicos,

econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico. Pacientes com idade entre 60 e 74 anos e com performance status abaixo do índice 2 de Zubrod e sem comorbidades podem ser tratados como o adulto jovem, porém com doses individualizadas, o que resulta em taxa de 50% de remissão e de morte pelo tratamento < 15%. Para o subtipo com citogenética de mau prognóstico, a taxa de remissão cai para 30%, e a sobrevida geral fica abaixo de 5%. Já para o paciente muito idoso ≥ 75 anos, a alternativa no SUS é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada a hidroxiureia oral. O Guideline do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para LMA divide o tratamento de indução de acordo com a idade do paciente. Os pacientes < 60 anos com risco citogenético favorável a intermediário ou relacionados a SMD e terapia tóxica recebem, principalmente esquemas de citarabina associados a idarrubicina, daunorrubicina, gemtuzumabe ou midostaurin. Pacientes com idade ≥ 60 anos são classificados de acordo com sua elegibilidade à terapia de indução da remissão intensiva e status de risco. Aqueles de risco favorável, intermediário, relacionados a terapia citotóxica ou na SMD recebem esquemas semelhantes ao anterior. O guideline do European LeukemiaNet (ELN) de 2017 considera nos pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva como idosos; e/ou sem performance status adequada; e/ou com comorbidades graves impeditivas para tratamento de alta dose de quimioterapia, é recomendado o tratamento com azacitidina, decitabina e baixa dose de citarabina.

A azacitidina é um análogo da pirimidina, antimetabólito, inibidor da metilação do DNA. Seus efeitos antineoplásicos levam a hipometilação do DNA e citotoxicidade direta com morte de células que se dividem rapidamente, incluindo células hematopoiéticas anormais na medula óssea 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 medicamento. É contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação (azacitidina ou manitol) e em tumores hepáticos malignos avançados. O tratamento com azacitidina está associado a neutropenia e trombocitopenia. Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas, conforme necessidade a fim de monitorar a resposta e toxicidade, mas no mínimo, antes de cada ciclo de dosagem. Pode ser usada por via subcutânea. Quanto à segurança, a azacitidina demonstrou consistência na tolerabilidade e desenvolvimento de eventos adversos ao longo dos ECR. Os eventos adversos são anemia em 13% dos pacientes, a neutropenia em 61% e a trombocitopenia em mais de 50% dos pacientes. Conforme estudo fase 3 que avaliou tratamento de azacitabina e placebo X azacitabina e venetoclax na LMA em pacientes não tratados com pelo menos 65 anos, a sonoterapia com azacitabina tem sido associada a uma incidência de remissão de 30% ou menos e sobrevida inferior a 1 ano, 9,6 meses. A RC composta é descrita em 28,3% e a RC composta antes do início do ciclo 2 em 7,6%. O tempo mediano para primeira resposta foi de 2,8 meses, com duração de 13,4 meses. Já a RC ocorreu em 17,9 % e durou 13,3 meses. Da mesma forma, a RC mais a RC com recuperação hematológica parcial foi alcançada em 22,8%; esse ponto final foi alcançado antes do início do ciclo 2 em 5,5% dos casos. O tempo mediano para a primeira resposta foi de 2,6 meses), e a duração da resposta foi de 13,9 meses. A incidência de independência transfusional ocorreu em 35,2% dos pacientes, e a de transfusão de plaquetas ocorreu em 49,7%. Em pacientes com mutações IDH1 ou IDH2, a incidência de RC foi de 10,7%; naqueles com mutações FLT3 de 36,4%; na mutação NPM1, 23,5%; e naqueles com TP53 0%. Em pacientes com RC composta, a negatividade residual mensurável da doença ocorreu em 7,6% dos casos. A SG nos pacientes de LMA sem histórico de SMD, distúrbio mieloproliferativa ou exposição

a agentes leucemogênicos foi de 9,6 mede e no grupo de LMA secundária de 10,6 mês. Alterou na presença de risco citogenético sendo no risco intermediário SG 12,4 mede e no risco baixo de 6 meses. A sobrevida livre de progressão da doença ficou em 7 meses. O prognóstico em pacientes mais velhos com LMA que não são elegíveis para receber quimioterapia intensiva tem sido sombrio. A combinação de azacitidina mais venetoclax nesta população desafiadora de pacientes foi um regime de tratamento eficaz, que levou a melhorias significativas na incidência de RC composta e SG. Ao contrário do monitoramento de pacientes que recebem apenas azacitidina, a atenção contínua ao monitoramento e gerenciamento da mielossupressão é fundamental para a segurança do paciente com esta terapia combinada.

A Conitec avaliou o uso desta tecnologia para SMD, não havendo avaliações da azacitabina para LMA isolada. Para a SMD considerou que o balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia é favorável, uma vez que o conjunto de evidências revelou que a azacitidina é eficaz no tratamento da SMD de alto risco, sobretudo quanto ao aumento em 42% da SG, respectivamente comparação ao melhor tratamento de suporte (HR: 0,58; $p = 0,0045$), cujo comparador se enquadra como opção disponível no SUS, segundo análise por intenção de tratar. Comparativamente, os eventos adversos apresentados pelos estudos demonstraram um perfil de tolerabilidade aceitável, com ocorrência de eventos manejáveis, apesar do número de óbitos potencialmente relacionados ao tratamento.

As agências internacionais National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a azacitidina como opção de tratamento para adultos não elegíveis para o TCTH e que tenham SMD de risco intermediário 2 e alto, de acordo com o IPSS ou em pacientes com leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) com 10%-29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo ou LMA com 20%-30% de blastos e displasia multilinhagem, e se o fabricante fornecer azacitidina com o

desconto acordado como parte do esquema de acesso do paciente. Também o Scottish Medicines Consortium (**SMC**) aceita desde 2011 a azacitadina para uso no National Health System da Escócia **para os não elegíveis ao transplante com SMD de risco intermediário 2 e elevado, na LMMC ou LMA**. O Canada's Drug Agency (**CADTH**) recomenda a azacitidina seja reembolsada por planos públicos de medicamentos como terapia de manutenção para o tratamento de adultos com **LMA, que alcançaram remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta do hemograma (CRi), após terapia de indução com ou sem tratamento de consolidação e são inelegíveis para TCTH**. Contudo, não houve recomendação de uso de azacitidina para **pacientes com SMD**. Haute Autorité de Santé (**HAS**) possui, desde 2009, **autorização de comercialização** desta droga para **adultos inelegíveis para TCTH e com SMD de risco intermediário 2 ou superior do IPSS, LMMC com 10%-29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo e LMA com 20%-30% de blastos e displasia multilinhagem**, de acordo com a classificação da OMS. **No cenário internacional, o uso de azacitidina é recomendado para pacientes com SMD de alto risco elegíveis (em caso de recidiva) ou não ao TCTH alogênico**. A Conitec deliberou, encaminhar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do azacitidina para o tratamento de pacientes com **SMD de alto risco**. Considerou-se a evidência clínica favorável ao azacitidina e a expectativa quanto aos ajustes necessários no modelo econômico, a fim de contornar as limitações identificadas e diminuir as incertezas dos resultados da avaliação econômica e do impacto orçamentário.

Destaca-se que unidade de saúde habilitada em oncologia e vinculada ao SUS como CACON Santa Casa de Belo Horizonte tem responsabilidade de garantir ao paciente atendimento integral preconizado pelo SUS para tratamento de sua condição clínica, incluindo o fornecimento dos medicamentos que julgar necessário.

Conclusão: trata-se de paciente de 67 anos, em tratamento no serviço de hematologia da Santa Casa de Belo Horizonte, com LMA. Já em uso da Azacitidina 150mg SC, com boa resposta, mas APAC contempla 6 meses de tratamento, entretanto necessita manter o tratamento. Pela sua idade não tem outras opções terapêuticas.

A leucemia é uma doença mieloproliferativa maligna grave, invariavelmente fatal se não tratada. Na LMA, é mais comum da população adulta, com mediana da idade ao diagnóstico de 68 anos. Caracteriza-se pela parada da maturação celular da série mielóide na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução da formação dos elementos normais no sangue periférico. Seu prognóstico é muito heterogêneo e depende de múltiplos fatores relacionados a doença: quantidade de leucócitos e porcentagem de blastos ao diagnóstico, grau de anemia, presença de alterações moleculares de mau prognóstico e de citogenética com características desfavoráveis como a mutações na posição R172, ser classificado como LMA secundária, entre outros e fatores relacionados ao paciente: idade avançada ≥ 60 anos, performance status ruim, comorbidade graves, insuficiência renal, fatores psicológicos e sociais, elegibilidade a quimioterapia intensa e/ou transplante). Nos pacientes maiores de 60 anos, as chances de sobrevida em 5 anos são de 5%-10%.

Atualmente o tratamento apresenta duas fases distintas: a indução e a consolidação, que pode incluir o TCTH. O objetivo da indução é alcançar a RC, definida como menos de 5% de blastos na medula óssea normocelular, ausência de leucemia extramedular, contagem de neutrófilos acima de 1.000/mm³, e de plaquetas acima de 100.000/mm³. A consolidação visa a eliminar as células leucêmicas residuais que persistem após a indução. Entretanto, devido à idade avançada, condições coexistentes e alta incidência de alterações genômicas desfavoráveis, estes pacientes frequentemente não são elegíveis para quimioterapia padrão ou apresentam doença refratária a ela. Em vez

disto, tais pacientes recebem regimes menos intensivos com agentes hipometilantes (azacitabina e decitabina) e a citarabina em doses baixas.

No SUS as DDT do tratamento da LMA no adulto preconiza: quimioterapia inicial de indução de remissão, três dias de antraciclina ou daunorrubicina ou idarrubina ou mitoxantrona e 7 dias de citarabina com um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas no caso de células leucêmicas residuais no exame da medula óssea, seguida por quimioterapia de consolidação, ciclos repetitivos, pelo menos 3, de citarabina em altas doses para prevenir a recidiva. A terapia de manutenção não deve ser administrada rotineiramente no adulto com LMA, exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda. A indicação do alo-TCTH, depende das características da doença, do quadro clínico do paciente, de sua idade, da presença de doador compatível e dos riscos. O alo-TCTH possibilita incremento nas taxas de resposta e possibilidade de cura de pacientes de risco intermediário e elevado. A obtenção de remissão hematológica na indução (primeiro ciclo) é um fator prognóstico de maior importância. O risco de recaída da LMA em pacientes em remissão completa por 3 a 5 anos é de menos de 10%. Portanto, atingir resposta completa e normalidade na produção do sangue são fatores cruciais para uma maior sobrevida global. A consolidação é realizada em pacientes que atingiram remissão clínica e hematológica. Sabe-se que a consolidação é necessária para duração prolongada da remissão hematológica. Mas raramente os pacientes alcançam esta fase de terapia com os quimioterápicos disponíveis. A DDT cita que no caso de pacientes ≥ 60 anos, a LMA apresenta desfechos piores que os mais jovens, pois frequentemente respondem menos ao tratamento de indução da quimioterapia devido à alta frequência de alterações genômicas desfavoráveis associadas a resistência ao tratamento e a recaídas constantes. Vale lembrar que a estratégia terapêutica intensiva associa-

se a elevada morbidade e mortalidade principalmente por infecções e complicações de diferentes órgãos. Somadas as comorbidades, funções orgânicas comprometidas e performance status diminuída, estes pacientes apresentam alta taxa de mortalidade relacionado quimioterápico. Por essa razão, a terapia de LMA é dividida em pacientes elegíveis e não elegíveis para quimioterapia intensiva, não sendo indicada para idosos e/ou com status performance ruim e/ou com muitas comorbidades. No tratamento do idoso, conforme a literatura é importante ponderar sobre os parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico. Pacientes com idade entre 60 e 74 anos e com performance status abaixo do índice 2 de Zubrod e sem comorbidades podem ser tratados como o adulto jovem, porém com doses individualizadas, o que resulta em taxa de 50% de remissão e de morte pelo tratamento < 15%. Para o subtipo com citogenética de mau prognóstico, a taxa de remissão cai para 30%, e a sobrevida geral fica abaixo de 5%. Já para o paciente muito idoso ≥ 75 anos, a alternativa no SUS é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada a hidroxiureia oral. O Guideline do NCCN para LMA divide o tratamento de indução de acordo com a idade do paciente. Os pacientes < 60 anos com risco citogenético favorável a intermediário ou relacionados a SMD e terapia tóxica recebem, principalmente esquemas de citarabina associados a idarrubicina, daunorrubicina, gemtuzumabe ou midostaurin. Pacientes com idade ≥ 60 anos são classificados de acordo com sua elegibilidade à terapia de indução da remissão intensiva e status de risco. Aqueles de risco favorável, intermediário, relacionados a terapia citotóxica ou na SMD recebem esquemas semelhantes ao anterior. O guideline do ELN de 2017 considera nos pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva como idosos; e/ou sem performance status adequada; e/ou com comorbidades graves impeditivas para tratamento de alta dose de quimioterapia, é

recomendado o tratamento com azacitidina, decitabina e baixa dose de citarabina.

i) o cumprimento, pela Conitec, dos prazos e critérios estabelecidos nos arts. 19-Q e 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no Decreto nº 7.646/2011, no que tange à decisão de não incorporação do medicamento em questão ao rol do SUS. **A Conitec avaliou o uso desta tecnologia para SMD, não havendo avaliações da azacitabina para LMA isolada. Para a SMD considerou que o balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia é favorável, uma vez que o conjunto de evidências revelou que a azacitidina é eficaz no tratamento da SMD de alto risco, sobretudo quanto ao aumento em 42% da SG, respectivamente comparação ao melhor tratamento de suporte (HR: 0,58; p = 0,0045), cujo comparador se enquadra como opção disponível no SUS, segundo análise por intenção de tratar. Comparativamente, os eventos adversos apresentados pelos estudos demonstraram um perfil de tolerabilidade aceitável, com ocorrência de eventos manejáveis, apesar do número de óbitos potencialmente relacionados ao tratamento.**

As agências internacionais **NICE recomenda a azacitidina como opção de tratamento para adultos não elegíveis para o TCTH e que tenham SMD de risco intermediário 2 e alto, de acordo com o IPSS ou em pacientes com LMMC com 10%-29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo ou LMA com 20%-30% de blastos e displasia multilinhagem, e se o fabricante fornecer azacitidina com o desconto acordado** como parte do esquema de acesso do paciente. Também o **SMC aceita desde 2011 a azacitadina para uso no National Health System da Escócia para os não elegíveis ao transplante com SMD de risco intermediário 2 e elevado, na LMMC ou LMA. O CADTH recomenda a azacitidina seja reembolsada por planos públicos de medicamentos como terapia de manutenção para o tratamento de adultos com LMA, que alcançaram RC ou CRi do hemograma, após terapia de indução com**

ou sem tratamento de consolidação e são inelegíveis para TCTH. Contudo, não houve recomendação de uso de azacitidina para pacientes com SMD. HAS possui, desde 2009, autorização de comercialização desta droga para adultos inelegíveis para TCTH e com SMD de risco intermediário 2 ou superior do IPSS, LMMC com 10%-29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo e LMA com 20%-30% de blastos e displasia multilineagem, de acordo com a classificação da OMS. No cenário internacional, o uso de azacitidina é recomendado para pacientes com SMD de alto risco elegíveis (em caso de recidiva) ou não ao TCTH alogênico. A Conitec deliberou, encaminhar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do azacitidina para o tratamento de SMD de alto risco. Considerou-se a evidência clínica favorável ao azacitidina e a expectativa quanto aos ajustes necessários no modelo econômico, a fim de contornar as limitações identificadas e diminuir as incertezas dos resultados da avaliação econômica e do impacto orçamentário.

ii) a inexistência de possibilidade de substituição do medicamento requerido por outro já incorporado às listas oficiais do SUS ou contemplado pelos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas vigentes. **Não se pode afirmar, quando impossibilidade do paciente do caso em tela para tratamento com outras terapias disponíveis no SUS, já que a terapia de LMA é normalmente dividida em pacientes elegíveis e não elegíveis para quimioterapia intensiva, não sendo indicada para idosos e/ou com status performance ruim e/ou com muitas comorbidades, fato não estabelecido neste caso. No tratamento do idoso é importante ponderar sobre os parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico. Pacientes com idade entre 60 e 74 anos e com performance status abaixo do índice 2 de Zubrod e sem comorbidades podem ser tratados como o adulto jovem, porém com doses individualizadas, o que resulta em taxa de 50%**

de remissão e de morte pelo tratamento < 15%. Para o subtipo com citogenética de mau prognóstico, a taxa de remissão cai para 30%, e a sobrevida geral fica abaixo de 5%. Já para o paciente muito idoso ≥ 75 anos, a alternativa no SUS é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada a hidroxiureia oral.

iii) a comprovação, com base na medicina fundada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do medicamento pleiteado, respaldada, obrigatoriamente, por evidências científicas de elevado grau de confiabilidade, tais como ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises. **A azacitidina é um análogo da pirimidina, antimetabólito, inibidor da metilação do DNA. Seus efeitos antineoplásicos levam a hipometilação do DNA e citotoxicidade direta com morte de células** que se dividem rapidamente, incluindo células hematopoiéticas anormais na medula óssea 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 medicamento. É contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação (azacitidina ou manitol) e em tumores hepáticos malignos avançados. **O tratamento com azacitidina está associado a neutropenia e trombocitopenia.** Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas, conforme necessidade a fim de monitorar a resposta e toxicidade, mas no mínimo, antes de cada ciclo de dosagem. **Pode ser usada por via subcutânea. Quanto à segurança, a azacitidina demonstrou consistência na tolerabilidade e desenvolvimento de eventos adversos ao longo dos ECR. Os eventos adversos são anemia em 13% dos pacientes, a neutropenia em 61% e a trombocitopenia em mais de 50% dos pacientes. Conforme estudo fase 3 que avaliou tratamento de**

azacitabina e placebo X azacitabina e venetoclax na LMA em pacientes não tratados com pelo menos 65 anos, a sonoterapia com azacitabina tem sido associada a uma incidência de remissão de 30% ou menos e sobrevida inferior a 1 ano, 9,6 meses. A RC composta é descrita em 28,3% e a RC composta antes do início do ciclo 2 em 7,6%. O tempo mediano para primeira resposta foi de 2,8 meses, com duração de 13,4 meses. Já a RC ocorreu em 17,9 % e durou 13,3 meses. Da mesma forma, a RC mais a RC com recuperação hematológica parcial foi alcançada em 22,8%; esse ponto final foi alcançado antes do início do ciclo 2 em 5,5% dos casos. O tempo mediano para a primeira resposta foi de 2,6 meses), e a duração da resposta foi de 13,9 meses. A incidência de independência transfusional ocorreu em 35,2% dos pacientes, e a de transfusão de plaquetas ocorreu em 49,7%. Em pacientes com mutações IDH1 ou IDH2, a incidência de RC foi de 10,7%; naqueles com mutações FLT3 de 36,4%; na mutação NPM1, 23,5%; e naqueles com TP53 0%. Em pacientes com RC composta, a negatividade residual mensurável da doença ocorreu em 7,6% dos casos. A SG nos pacientes de LMA sem histórico de SMD, distúrbio mieloproliferativa ou exposição a agentes leucemogênicos foi de 9,6 mede e no grupo de LMA secundária de 10,6 mês. Alterou na presença de risco citogenético sendo no risco intermediário SG 12,4 mede e no risco baixo de 6 meses. A sobrevida livre de progressão da doença ficou em 7 meses. O prognóstico em pacientes mais velhos com LMA que não são elegíveis para receber quimioterapia intensiva tem sido sombrio. A combinação de azacitidina mais venetoclax nesta população desafiadora de pacientes foi um regime de tratamento eficaz, que levou a melhorias significativas na incidência de RC composta e SG. Ao contrário do monitoramento de pacientes que recebem apenas azacitidina, a atenção contínua ao monitoramento e gerenciamento da mielossupressão é fundamental para a segurança do paciente com esta terapia combinada.

iv) a demonstração da imprescindibilidade clínica do tratamento, por meio de laudo médico fundamentado, que deverá especificar, inclusive, os tratamentos já realizados pela parte autora. **No SUS a DDT do tratamento da LMA e as diretrizes internacionais recomendam que no tratamento do idoso se pondere sobre os parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico.** Vale destacar, **que no caso em tela não foram apresentados nenhum dos parâmetros que permitem a classificação da doença do paciente nos subgrupos descritos pela OMS e Ministério da Saúde, bem como do seu prognóstico para a determinação da melhor indicação terapêutica. Também não foi tentado nenhuma das alternativas recomendadas e disponíveis no SUS conforme a literatura. A indicação baseou-se apenas no argumento da idade maior que 60 anos, o que não é prerrogativa única e absoluta para a opção do uso apenas desta droga. Ainda assim a Santa Casa de Belo Horizonte, sendo um CACON, tem responsabilidade de garantir ao paciente atendimento integral preconizado pelo SUS para tratamento de sua condição clínica, incluindo o fornecimento dos medicamentos que julgar necessário no caso a azacitabina.**

IV - REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Uso de VENETOCLAX em combinação com Azacitidina para pacientes recém diagnosticados com LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA inelegíveis à quimioterapia intensiva. Brasília, 2020. 51p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Dossie/2020/Relatorio_Venetoclax_Azacitidina_LeucemiaMieloide_CP_17_2020.pdf.
2. Bittencourt R, Bortolheiro TC, Chauffaille MLLF, Fagundes EM, Pagnano KBB, Rego EM, Bernardo WM. Guidelines on the treatment of acute myeloid

leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2015. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2016 Jan 1;38(1):58– 74. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v38n1/1516-8484-rbhh-38-01-0058.pdf>.

3. Pollyea DA, Amaya M, Strati P, Konopleva MY. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. **Blood Adv.** 2019; 3(24):4326–35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6929394/pdf/advancesADV2019000937C.pdf>.

4. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C on behalf of the ESMO Guidelines Committee Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36079-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/pdf).

5. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, kadia T, Jain N, Pemmaraju N, Daver N, Covert W, Marx KR, Mace M, Jabbour E, Cortes J, Ravandi F, Bhalla KN, Kantarjan H, konopleva M. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. **Hematology.** 2018; 93(3):401-7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.25000>

6. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. **Lancet Oncol.** 2018; 1;19(2):216–28. Disponível em:

7. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, Frankfurt O, konopleva M, Wei AH, kantarijan HM, Xu T, Hong WJ, Chyla B, Polifuri J, Poliyea DA, Letal A. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. **Blood Internet.** 2019; 133(1):7–17. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/1/7/1407382blood868752.pdf>.

8. AbbVie Farmacêutica Ltda Venclexta® Venetoclax Bula ANVISA aprovada em 20/02/2020. 30p. Disponível em: <https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-dotcom/br/documents/VENCLEXTA-VP.pdf>
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de saúde - CONITEC. Relatório preliminar Azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Brasília, Junho de 2024. 68p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-azacitidina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-sindrome-mielodisplasica-de-alto-risco/view>
10. Ministério da Saúde. Coordenação de Incorporação de Tecnologias. Consulta Pública Conitec/SECTICS nº 45/2024 - Azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Encerrada em 14/07/2024. Disponível em: <https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sectics-n-45-2024-azacitidina>
11. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, Pejsa V, Hájek R, Porkka K, Illés Á, Lavie D, Lemoli RM, Yamamoto K, Yoon S-S, Jang J-H, Yeh S-P, Turgut M, Hong W-J, Zhou Y, Potluri J, Pratz KW. Azacitidine and Venetoclax in previously untreated Acute Myeloid Leukemia. **N Engl J Med.** 2020;383:617-29. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2012971>
12. Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy. **Ther Adv Hematol.** 2019;10: 1-34. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6811760/>
13. Song X, Peng Y, Wang X, Chen Y, Jin L, Yang T, Qian M, Ni W, Tong X, Lan J.. Incidence, survival, and risk factors for adults with acute myeloid

leukemia not otherwise specified and acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 2001-2013. **Acta Haematol.** 2018;139:115-27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455198/>.

V - DATA:

24/05/2025 NATJUS - TJMG