

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 5ª Câmara

COMARCA: Tupaciguara

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0009933

IDADE: 87 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 59.511

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Elaboração de nota tecnica

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme relatório médico datado de 11/07/2024 trata-se de paciente de 87 anos, em tratamento no serviço de hematologia, com diagnóstico de DPOC, HAS, estenose aórtica e neoplasia mielodisplásica. História de astenia com exames evidenciando bicitopenia (plaquetopenia e anemia). Evoluiu com pancitopenia e avaliação medular mostrou neoplasia mielodisplásica com aumento de bastos tipo I. Exames complementares: escalonamento maturativo apresentando dissociação núcleo citoplasmática e hipogranulação (dispoese em 40% dos elementos analisados) **Blastos: 6,8%** | **Série eritrocítica: Hiper celularidade relativa e absoluta. Escalonamento maturativo assincronismo núcleo-citoplasmático, falhas de hemoglobinação, corpúsculos de Howell-Jolly e binucleação (Dispoese em 45% dos elementos analisados) | Série Megacariocítica: normocelular com megacariócitos hipolobulados e de alguns micromegacariócitos (dispoese em 50% dos elementos analisados) | Conclusão: Mielograma apresentando hiper celularidade, mas evidente na série eritrocítica, com presença de displasia multilinhagem e de 6,8% de blastos, compatível com neoplasia**

mielodisplásica com aumento de blastos tipo 1. Exames 17/06/24: Hb: 9 Leuco: 3.100 (neu 1240 Lin 1643) Plaq: 83 mil Fe: 86,5 Ferritina: 209 CTLF: 310 IST: 27,9% U: 34 Creat: 0,79 Na: 144 K: 4,5 Cal: 1,3 DHL: 215 BbT: 0,5 EFPs: Sem CM FA: 41 TGO:29,1 TGP: 25 GGT: 17 Vitamina B12: 592 TGP: 25 Ácido fólico: 14,4 EPO: 69,2 Ret: 1,62%. Necessita com extrema urgência de Azacitidina 75m/gm² 100mg/dia, por 7 dias a cada 28 dias, devido a carga elástica e grande risco de evolução para leucemia mielóide aguda.

A mielodisplasia também chamada de síndromes mielodisplásicas (SMD) é uma desordem hematopoiética de doenças mielóides clonais (neoplásicas) que acomete preferencialmente idosos (idade mediana ao diagnóstico de 75 anos). Caracterizam por hematopoiese ineficaz; citopenias; displasia morfológica de mais linhagens das células do sangue periférico; anormalidades cromossômicas e uma variável tendência à evolução para leucemias agudas. Geralmente resulta em pancitopenia levando à anemia com necessidade frequente de transfusões; leucopenia com aumento do risco de infecções, trombocitopenia com hemorragias e aumento do risco de desenvolver LMA, como ocorrência natural da doença.

Os pacientes com SMD podem ser assintomáticos ou apresentarem sinais e sintomas de fraqueza/astenia, emagrecimento, febre, de origem indeterminada, infecções de repetição ou sangramento cutâneo mucoso decorrentes de anemia, neutropenia ou plaquetopenia, respectivamente. A SMD deve ser considerada em todos os pacientes com citopenia(s) inexplicada(s) persistentes detectadas em exame de hemograma. A OMS definiu citopenia(s) como hemoglobina abaixo de 10 g/L, contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $1,8 \times 10^9/L$ e plaquetas abaixo de $100 \times 10^9/L$. A neutropenia constitui um fator prognóstico uma vez que se associa a sequência e gravidade das infecções e sua graduação em leve, moderada ou grave, determina alterações no plano terapêutico.

A doença pode ser de causa desconhecida e o envelhecimento está associada a seu desenvolvimento é a chamada forma primária. Pode ocorrer **após tratamento radio ou quimioterapia, principalmente com agentes alquilantes e possui caráter mais agressivo quando comparada a SMD primária, chamada forma secundária. Na maioria dos casos de SMD é adquirida e desenvolve devido ao acúmulo de danos ao DNA das células tronco hematopoiéticas. Estes danos podem ocorrer através de ganhos ou perdas cromossômicas, translocações ou mutações pontuais. Há grandes diferenças entre a SMD primária e a secundária (SMD-t), já que a taxa de transformação para leucemia aguda e a severidade da displasia da medula, são maiores na SMD-t.**

O diagnóstico de SMD pode ser desafiador dada a variabilidade das apresentações clínicas. Citopenia(s) persistente e inexplicável, deve associar-se a presença de, ao menos, um dos seguintes critérios:

- (i) displasia morfológica (envolvendo 10% ou mais de células da medula óssea em 1 ou mais linhagem);**
- (ii) aumento de mieloblastos (\geq a 5% e $<$ que 20%); ou**
- (iii) evidência de clonalidade por meio de detecção de anormalidade citogenética característica de SMD.**

O algoritmo da investigação diagnóstica de SMD inclui anamnese e exame físico completos, exames laboratoriais para investigar outras causas de citopenias, citomorfologia do esfregaço de sangue periférico, avaliação da medula óssea. O histórico de uso de medicamentos, consumo de álcool ou outras drogas e exclusão de outras doenças. Em casos confirmados de SMD, a história familiar e as características clínicas devem ser revistas para identificar indivíduos com predisposição germinativa, o que pode ter implicações no prognóstico, aconselhamento genético e gestão da doença. A avaliação morfológica é fundamental para o diagnóstico, classificação e prognóstico de SMD. As alterações morfológicas, incluindo displasias, devem ser avaliadas no esfregaço de sangue periférico e de medula óssea. Todos pacientes

com suspeita de SMD devem contar com biópsia de medula óssea para que as informações sobre a arquitetura da medula óssea, celularidade e fibrose auxiliem no diagnóstico e classificação de SMD. Avaliação molecular, citometria de fluxo não são essenciais para o diagnóstico.

A classificação da SMD baseia-se na avaliação morfológica de acordo com a classificação da OMS vigente, revisada em 2016, que não é focada em linhagens específicas.

Os índices de prognóstico internacionais, incluindo o Sistema Internacional de Escore Prognóstico (IPSS) e o Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado (IPSS-R), têm sido uma importante ferramenta para avaliar o prognóstico de pacientes adultos com SMD e assim definir a conduta. O IPSS define quatro categorias de risco prognóstico: baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco. Já o IPSS-R utiliza os mesmos parâmetros que o IPSS (risco citogenético por alterações em cariótipo, porcentagem de blastos na medula óssea $> 10\%$ e citopenias $Hb \leq 8g\%$, $Plaqueta \leq 50.000$, $neutrófilo \leq 800$), mas considera a gravidade da(s) citopenia(s); e classifica a doença em cinco categorias de riscos muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto risco. A SM de baixo risco inclui pacientes classificados como IPSS baixo ou intermediário-1 ou IPSS-R muito baixo, baixo e intermediário até 3,5 pontos. Já os pacientes com SMD de alto risco são aqueles classificados como IPSS intermediário-2 e alto ou IPSS-R intermediário acima de 3,5 pontos, alto e muito alto. O prognóstico dos pacientes com SMD deve ser reavaliado regularmente, especialmente quando ocorrer perda de resposta a um tratamento e piora das contagens hematimétricas. Pacientes classificados nas categorias de maior risco apresentam maior probabilidade de complicações relacionadas às citopenias e de progressão LMA.

No tratamento e prognóstico da SMD as questões iniciais mais importantes são a definição do diagnóstico, a estratificação do risco biológico para ameaça à vida ou evolução para LMA e a avaliação das

condições clínicas gerais, bem como a idade do paciente. A idade, a presença de comorbidades, o desejo do paciente são os aspectos que devem sempre ser considerados. Existem 3 categorias de opções de tratamento: cuidado suportivo, tratamento de baixa intensidade e o de alta intensidade. O cuidado suportivo é uma parte importante do manejo de todos os pacientes, podendo melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida em todos os pacientes com SMD. Muitas vezes é a opção no paciente cujas condições clínicas gerais e idade limitam outras abordagens. Inclui transfusões de hemácias ou de plaquetas, antibioticoterapia e imunizações. Transfusões de hemáceas são indicadas para alívio dos sintomas, principalmente nas anemias melhorando o cansaço e a fadiga. Também transfusão de plaquetas são usadas para prevenir e tratar os sangramentos causados por plaquetopenia devendo ser oferecidas frequentemente. Antibioticoterapia é indicada em todos os pacientes que apresentem quadro de infecção bacteriana. A vacinação, com formas inativas, é especialmente importante nos pacientes que apresentam risco aumentado de infecções principalmente por influenza e pneumococcus. Pacientes com baixo risco (IPSS baixo ou intermediário -1) que apresentam sobrevida prolongada se beneficiam da abordagem de baixa intensidade dirigida para qualidade de vida. Portanto, a melhora nos índices hematológicos (transfusão de concentrados de hemácias, seguidos da quelação do ferro, transfusão de plaquetas, fatores de crescimento hematopoéticos (FCH) garantem uma melhor qualidade de vida e são a opção para pacientes maiores de 65 anos. O uso do FCH, a alfaepoetina eritopoetina, visa diminuir a necessidade de transfusão, estimulando a produção da medula de hemácias. A terapia com alfaepoetina é considerada primeira linha de tratamento de pacientes adultos com SMD de baixo risco com anemia sintomática (Hb menor ou igual a 10 g/L). O Fator recombinante estimulante de granulócitos (G-CSF), Granulokin filgratin, está preconizado para pacientes com SMD de baixo risco com contagem de

neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ e com infecções resistentes ou infecções de repetição, podendo ser utilizado por aqueles com anemia, que não apresentem resposta eritroide satisfatória ao uso de alfaepoetina após 16 semanas. Agentes com ação trombocipoiéticos são usados para melhorar o sangramento. Outras drogas/terapias que causam poucos efeitos colaterais e não requerem internação podem ser utilizadas. Diferente da quimioterapia convencional, essas terapias atuam de maneira distinta nas células, sendo menos tóxicas e com menos efeitos colaterais, permitindo uso continuado por mais tempo caso o paciente tenha benefício. Entre elas estão os agentes hipometilantes, representados pela azacitidina e decitabina) e o agente imunomodulador (IMiD): lenalidomida. Tratamentos específicos são sugeridos em alguns tipos de SMD, já que algumas mutações genética/alterações cromossômicas respondem bem a certas drogas. As drogas IMiD como a lenalidomida, podem ser muito úteis em pacientes com SMD que apresentem alteração muito específica no exame de citogenética, conhecido como síndrome do 5q-. Nesses casos, é considerada terapia de 1ª. Esses medicamentos são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mas não são distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O tratamento para pacientes de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto) é voltado para prolongar a vida, aumentando sua expectativa com o uso de tratamento intenso que visa suprimir o clone leucêmico. Assim, para esses pacientes, o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH), único tratamento curativo, pode representar a melhor opção, algumas vezes associado a quimioterapia prévia, e uso de agentes hipometilantes. Este tratamento é a escolha para pacientes elegíveis, com bom estado geral, sem comorbidades importantes, idade menor que 75 anos. O principal impedimento para o TCTH é a idade. Outras condições também devem ser consideradas, como: a existência de comorbidades; a pontuação IPSS-R; a citogenética do paciente; a

presença de mutações e a seleção de doadores. Todas essas condições são preditores do resultado pós-transplante e devem ser considerados na tomada de decisão para o tratamento. Nos pacientes dos subtipos com elevado risco de desenvolver leucemia, drogas convencionais como a citarabina, idarubicina ou daunorubicina são utilizadas. Por terem menos efeitos colaterais, os hipometilantes são preferíveis, em pessoas de mais idade que tendem a não tolerar muito bem tratamentos mais agressivos. A azacitidina preferencialmente ou a decitabina e a cedazuridina são consideradas drogas de primeira escolha em pacientes com SMD mais avançada que não candidatos a TCTH, ou no preparo para o TCTH. As drogas IMiD, lenalidomida, é reservada aos pacientes com menos de 75 anos, de elevado risco para leucemia, de acordo com a idade, estado geral. Entretanto vale destacar que o transplante e/ou a quimioterapia apresentam morbi-mortalidades elevadas. Pacientes sem doador ou com impossibilidade do alotransplante, a quimioterapia semelhante a do tratamento de LMA, é a alternativa. A quimioterapia apresenta benefício de 30-40% e visa a destruição das células displásicas.

O TCTH é o único tratamento que realmente é associado a aumento da sobrevida dos paciente ou cura do paciente. O problema é que o TCTH é um procedimento de alto risco, não sendo seguro se paciente tem mais de 75 anos e/ou se seu estado geral não for muito bom. Em geral, o transplante só é indicado em casos graves, sem resposta aos tratamentos convencionais. Antes do transplante, o paciente é submetido a doses elevadas de quimioterapia, de forma a destruir todas as células da sua medula óssea. A medula e suas células displásicas são totalmente eliminadas do corpo. Nesta fase que precede o transplante, o paciente fica completamente exposto a infecções, pois, sem medula, ele é incapaz de produzir leucócitos para sua defesa. Quando toda a medula óssea está aniquilada, o paciente recebe uma transfusão com sangue rico em células-tronco de um doador compatível, que preenchem a medula destruída e

passam a produzir células sanguíneas saudáveis. **Como a SMD é uma doença que acomete predominantemente pessoas idosas, a maioria não tem condições clínicas de para o TCTH.**

A azacitidina é um análogo da pirimidina, antimetabólito, inibidor da metilação do DNA. Seus efeitos antineoplásicos causa 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. A análise primária de ECR o tratamento com azacitidina reduziu em 42% o risco de morte dos pacientes em comparação aos melhores cuidados de suporte e reduziu o risco de progressão para leucemia mieloide aguda em 59%. Quanto a resposta hematológica, o tratamento com azacitidina também foi capaz de ser significativamente melhor do que os tratamentos convencionais, melhorando as taxas de respostas completa e parcial. Quanto à segurança, a azacitidina demonstrou consistência na tolerabilidade e desenvolvimento de eventos adversos ao longo dos ECR. A azacitidina também melhorou a taxa de sobrevida global (SG) comparada aos tratamentos convencionais (Hazard Ratio (HR): 0,58) intervalo de confiança de 95% (IC de 95%): 0,43 a 0,77; p = 0,0001. Após acompanhamento médio de 21,1 meses, representada pela curva de Kaplan-Meier, evidenciou diferenças significativas favorecendo a

azacitidina em comparação com tratamento convencional com uma mediana de SG de 24,5 meses versus 15 meses, respectivamente. Esses resultados revelam que os pacientes que fizeram uso da azacitidina apresentaram um aumento em SG ou redução do risco de morte estatisticamente significativo de 42% e a proporção de pacientes que sobreviveram foi aproximadamente duas vezes maior no grupo azacitidina do que no grupo tratamento convencional (50,8% versus 26,2%; $p < 0,0001$). Também a SG foi superior, para os casos tratados com azacitidina em comparação com o tratamento convencional em todos os subgrupos citogenéticos das categorias IPSS intermediária 2 e alta (HR para prognóstico ruim: 0,53; IC de 95%: 0,32 a 0,87; $p = 0,012$); (HR para prognóstico intermediário: 0,44; IC de 95%: 0,22 a 0,88; $p = 0,021$); e (HR para bom prognóstico: 0,59; IC de 95%: 0,37 a 0,92; $p = 0,021$). Em relação aos eventos adversos, no tratamento com a azacitidina a anemia ocorreu em 13% dos pacientes, a neutropenia em 61% e a trombocitopenia em mais de 50% dos pacientes.

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 azacitidina 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 avaliou o uso desta tecnologia para SMD, não havendo avaliações da azacitabina para LMA isolada. Deliberou, por maioria simples, a recomendação de incorporação da azacitidina para o tratamento de pacientes com SMD de alto risco com evidências favoráveis. 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; IC de 95%: 0,40 a 0,85;), cujo comparador se enquadra como opção disponível no SUS, segundo análise por intenção de tratar. A taxa de sobrevida de dois anos foi de 56% entre tratados com azacitidina e de 16% para os submetidos ao tratamento convencional. 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. Eventos adversos graus 3-4 (anemia, neutropenia e trombocitopenia) foram menos frequentes nos tratados com azacitidina em comparação aos submetidos ao cuidado padrão. Além disso, a azacitidina diminuiu o risco de progressão para LMA em 59%, e mostrou bons resultados em termos da resposta das células hematogênicas.

Conclusão: trata-se de **paciente de 87 anos, em tratamento no serviço de hematologia, com diagnóstico de DPOC, HAS, estenose aórtica e neoplasia mielodisplásica. História de astenia com exames evidenciando bicitopenia (plaquetopenia e anemia). Evoluiu com pancitopenia e avaliação medular mostrou neoplasia mielodisplásica com aumento de bastos tipo I. Exames: escalonamento maturativo apresentando dissociação núcleo citoplasmática e hipogranulação (dispoese em 40% dos elementos analisados) Blastos: 6,8% | Série eritrocítica: Hiper celularidade relativa e absoluta. Escalonamento maturativo: assincronismo núcleo-citoplasmático, falhas de hemoglobinação, corpúsculos de Howell-Jolly e binucleação (Dispoese em 45% dos elementos analisados) | Série Megacariocítica: normocelular com megacariócitos hipolobulados e de alguns micromegacariócitos (dispoese em 50% dos elementos analisados) | Conclusão: Mielograma apresentando hiper celularidade, mas evidente na série eritrocítica, com presença de displasia multilinhagem e de 6,8% de blastos, compatível com neoplasia mielodisplásica com aumento de blastos tipo 1. Exames 17/06/24: Hb: 9 Leuco: 3.100 (neu 1240 Lin 1643) Plaq: 83 mil Fe: 86,5 Ferritina: 209 CTLF: 310 IST: 27,9% U: 34 Creat: 0,79 Na: 144 K: 4,5 Cal: 1,3 DHL: 215 BbT: 0,5 EFPs: Sem CM FA: 41 TGO:29,1 TGP: 25 GGT: 17 Vitamina B12: 592 TGP: 25 Ácido fólico: 14,4 EPO: 69,2 Ret: 1,62%. Necessita com extrema urgência de Azacitidina 75m/gm² 100mg/dia, por 7 dias a cada 28 dias, devido a carga elástica e grande risco de evolução para LMA.**

A SMD é uma desordem hematopoiética de doenças mielóides clonais que acomete preferencialmente idosos, caracterizada por hematopoiese ineficaz, citopenias, distúrbios qualitativos de uma ou mais linhagens das células do sangue periférico, anormalidades cromossômicas e uma variável tendência à evolução para leucemias agudas. Resulta em pancitopenia com anemia e necessidade frequente de transfusões; aumento do risco de infecções ou hemorragias e

aumento do **risco de desenvolver LMA.**

Em relação ao tratamento é importante a **estratificação do risco biológico para ameaça à vida ou evolução para LMA e a avaliação das condições clínicas gerais, bem como a idade do paciente.** O cuidado suportivo é importante do manejo de todos os pacientes com SMD, podendo melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. Muitas vezes é a opção no paciente cujas condições clínicas gerais e idade limitam outras abordagens. Inclui transfusões de hemácias ou de plaquetas, antibioticoterapia e imunizações. A melhora nos índices hematológicos (transfusão de concentrados de hemácias, seguidos da quelação do ferro, transfusão de plaquetas, FCH garantem uma melhor qualidade de vida e são a opção para pacientes maiores de 65 anos. Drogas como agentes hipometilante (decitabina e azacitabina) e IMiD são sugeridos em alguns casos por apresentarem pouco efeito colateral.

O único tratamento capaz de **suprimir o clone leucêmico e voltado para prolongar a vida, aumentando sua expectativa e promover a cura da SMD é o TCTH, associado a quimioterapia que pode incluir hipometilantes e IMiD, indicado para pacientes menores de 75 anos, com bom estado de saúde.**

A azacitidina é um análogo da pirimidina, antimetabólito, inibidor da metilação do DNA de efeitos antineoplásicos. 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. Pode ser usada por via subcutânea. ECR mostraram redução de 42% o risco de morte dos pacientes em comparação aos melhores cuidados de suporte, da taxa de SG HR:0,58 e reduziu o risco de progressão para LMA em 59%, com mediana de SG de 24,5 X 15meses, respectivamente. A proporção de pacientes que sobreviveram foi aproximadamente duas vezes maior no grupo azacitidina do que no grupo tratamento convencional (50,8% versus 26,2%;). Quanto à

segurança, a azacitidina demonstrou consistência na tolerabilidade e desenvolvimento de eventos adversos ao longo dos ECR, anemia ocorreu em 13% dos pacientes, a neutropenia em 61% e a trombocitopenia em mais de 50% dos pacientes. Também a SG foi superior, para os pacientes tratados com azacitidina em comparação com o tratamento convencional em todos os subgrupos citogenéticos das categorias IPSS intermediária 2 e alta. As agências internacionais NICE, SMC, HAS recomendam 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 na Inglaterra. 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, 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.

A Conitec avaliou o uso desta tecnologia para SMD, não havendo avaliações da azacitabina para LMA isolada. Deliberou, por maioria simples, a recomendação de incorporação da azacitidina para o tratamento de pacientes com SMD de alto risco considerando as evidências favoráveis a seu uso. 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; IC de 95%: 0,40 a 0,85; p = 0,0045), cujo comparador se enquadra como opção disponível no SUS, segundo análise por intenção de tratar. A taxa de sobrevida de dois anos foi de 56% nos que usaram a azacitidina e

de 16% para aqueles com tratamento convencional. Comparativamente, **os eventos adversos demonstraram um perfil de tolerabilidade aceitável, ocorrência de eventos manejáveis, apesar do número de óbitos potencialmente relacionados ao tratamento. Eventos adversos graus 3-4 (anemia, neutropenia e trombocitopenia) foram menos frequentes nos que usaram azacitidina em comparação com os submetidos ao cuidado padrão. Além disso, a azacitidina diminuiu o risco de progressão para LMA em 59%, e mostrou bons resultados em termos da resposta das células hematogênicas.**

No caso em tela paciente de 84 anos, com SMD, de risco não estabelecido, sem indicação de TCTH, o que pode sugerir seu risco maior que baixo, sem menção ao uso do hipometilante anteriormente. A azacitidina é indicada para pacientes não elegíveis ao TCTH, caso deste paciente, com SMD de alto risco, o que não podemos afirmar, assim não se pode desconsiderar o cuidado suportivo, importante neste caso e capaz de melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. As Agências internacionais, consideram o uso da azacitidina para pacientes de risco intermediário 2 e alto. Entretanto vale destacar que no caso em tela, não se pode caracterizar o risco do paciente. Assim, enfatizamos a necessidade de se estabelecer o risco do paciente e manter o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais.

IV - REFERÊNCIAS:

1. Chesnais V, Renneville A, Toma A, Lambert J, Passet M, Dumont F, Chevret S, Lejeune J, Raimbault A, Stamatoullas A, Rose C, Beyne-Rauzy O, Delaunay J, Solary E, Fenaux P, Dreyfus F, Preudhomme C, Kosmider O, Fontenay M; Groupe Francophone des Myélodysplasies. Effect of lenalidomide treatment on clonal architecture of myelodysplastic syndromes without 5q deletion. **Blood**. 2016;127(6):749-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937206/>.

2. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. **Blood.** 2013;122(17):2943-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811170/>.
3. Fagundes EM Tratamento do paciente com mielodisplasia de alto risco. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2006;28(3):218-20. Disponível em: www.scielo.br/scielobn.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000300014.
4. Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas – protocolo de exclusão. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2004;26(44):263-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v26n4/v26n4a06.pdf>.
5. Vecina AFC, Lucena RV, Júnior WLP, Cliquet MG. Síndromes mielodisplásicas: aspectos clínicos, laboratoriais e classificação prognóstica. **Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.** 2013; 2(15):1 – 5. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/12984>.
6. Esley EH, Sekeres MA, Patient education: Myelodysplastic syndromes (MDS) in adults (Beyond the Basics). In: Larson RA, Rosmarim AG. **UpToDate.** Revisto em Maio de 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/content/myelodysplastic-syndromes-mds-in-adults-beyond-the-basics#H4050311675>.
7. Chesnais V, Renneville A, Toma A, Lambert J, Passet M, Dumont F, Chevret S, Lejeune J, Rimbault A, Stamatoullas A, Rose C, Beyne-Rauzy O, Delaunay J, Solary E, Fenaux P, Dreyfus F, Preudhomme C, Kosmider O, Fontenay M; Groupe Francophone des Myélodysplasies. Effect of lenalidomide treatment on clonal architecture of myelodysplastic syndromes without 5q deletion. **Blood.** 2016;127(6):749-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937206/>.
8. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo

C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. **Blood.** 2013;122(17):2943-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811170/>.

9. Sekeres MA, Steensma DP. Defining prior therapy in myelodysplastic syndromes and criteria for relapsed and refractory disease: implications for clinical trial design and enrollment. **Blood.** 2009;24;114(13):2575-80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756119/>.

10. 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>

11. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Portaria nº 113, de 04 de fevereiro de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilo. Brasília, 2016. Disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/10/PCDT-Anemia-aplastica-mielodisplasia-neutropenia.pdf>.

12. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 22, de 03 de novembro de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-22-pcdt-sindrome-mielodisplastica-de-baixo-risco-1.pdf>

13. 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>

14. 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_Azacidina_LeucemiaMieloide_CP_17_2020.pdf.

15. 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>

16. 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>.

17. 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>.

18. 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).

V - DATA:

25/05/2026 NATJUS - TJMG