

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. José Carlos de Matos

PROCESSO N.º: 50052679020228130313

CÂMARA/VARA: 2º JD – Juizado Especial

COMARCA: Ipatinga

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: EDSM

IDADE: 47 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Azacitidina 100 mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): D 46.9

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM RJ 64636

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002774

II – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação parcialmente legível apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de síndrome mielodisplásica estabelecido em setembro/2021 (classificação do subtipo e score de risco não foram informados), o qual foi submetido inicialmente a tratamento com o uso de citarabina em baixa dose por 4 ciclos, sem no entanto, alcançar resposta satisfatória.

Consta que devido a falha na resposta com a terapia prévia, a indisponibilidade de outras opções no SUS, aliado a dados contidos na literatura técnica, foi prescrito o uso de Azacitidina 100 mg - 07 frascos/mês, pelo prazo de seis meses. Consta que o paciente foi considerado inelegível para a realização de transplante alogênico, pelo risco de transformação da doença. Não foram apresentados outros dados do paciente, principalmente sobre classificação e score de risco, e presença de comorbidades.

A síndrome mielodisplásica (SMD) ou mielodisplasia é considerada a classe mais comum de síndromes adquiridas de falência medular em adultos.

Síndromes mielodisplásicas são um grupo heterogêneo de doenças clonais das células-tronco hematopoéticas, resultado de uma sequência de alterações genéticas adquiridas e geração de um clone anômalo e geneticamente instável, com potencial para evolução para leucemia mielóide aguda

*“A síndrome mielodisplásica (SMD) compreende um grupo de doenças hematológicas originadas de uma célula clonal que cursa com alterações morfológicas, citogenéticas e moleculares levando ao aparecimento de citopenias em sangue periférico. Sua incidência é de aproximadamente 4 a 7 em 100 mil pessoas, com aumento progressivo conforme a idade avança. A SMD acomete principalmente pacientes a partir da 6ª década de vida, sendo raramente encontrada em pacientes com menos de 50 anos”.*⁴

A etiologia e patogênese da Síndrome permanecem pouco esclarecidas, com ampla variação de manifestações clínicas e patológicas. O risco de desenvolvê-la é maior com a idade, sendo a média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico entre 65 a 70 anos. Menos de 10% dos casos incide em pessoas abaixo de 50 anos.

A etiologia e o tempo de latência da maioria dos casos de Síndrome Mielodisplásica permanecem desconhecidos. O fato da idade de apresentação ser tardia, pode indicar que o processo de envelhecimento medular tem um papel importante nesta entidade.

Os sintomas relacionados a síndrome mielodisplásica são inespecíficos, podendo ter uma apresentação com sintomas desde leves a exuberantes, e serem assintomáticos. Eventualmente os pacientes procuram um hematologista por anemia sem causa aparente, fadiga não explicada pela rotina diária e contagem plaquetária abaixo do valor normal. As características clínico laboratoriais estão relacionadas a anormalidades genéticas e moleculares que acompanham o desenvolvimento da doença.

O detalhamento na classificação é muito importante, pois é determinante na definição da conduta inicial e no prognóstico da doença. Atualmente é utilizada a classificação da OMS 2016. O sistema da OMS

define os subtipos de síndrome mielodisplásica baseado no sistema de classificação celular.

Os casos de síndrome mielodisplásica também podem ser classificados de acordo com a causa subjacente, e é denominada classificação clínica. Se a causa não pode ser identificada, é categorizada como síndrome mielodisplásica primária. Quando a causa da doença é conhecida, é chamada síndrome mielodisplásica secundária.

Determinar se é primária ou secundária também é importante porque o tipo secundário tem menos probabilidade de responder ao tratamento.

Tabela 17.1: classificação da SMD pela OMS

Nome	Linhagem displásica	Citopenias	%de sideroblastos em anel	Blastos na MO e SP	Citogenética
SMD com displasia de única linhagem	1	1 ou 2	< 15%/5%*	MO < 5%, SP < 1%, sem Auer	Qualquer, exceto se preencher critério para SMD com del(5q) isolada
SMD com displasia multilinhagem	2 ou 3	1 a 3	< 15%/5%*	MO < 5%, SP < 1%, sem Auer	Qualquer, exceto se preencher critério para SMD com del(5q) isolada
SMD com sideroblastos em anel (SMD-SA)					
SMD com displasia de única linhagem	1	1 ou 2	< 15%/5%*	MO < 5%, SP < 1%, sem Auer	Qualquer, exceto se preencher critério para SMD com del(5q) isolada
SMD com displasia multilinhagem	2 ou 3	1 a 3	< 15%/5%*	MO < 5%, SP < 1%, sem Auer	Qualquer, exceto se preencher critério para SMD com del(5q) isolada
SMD com del(5q) isolada	1 a 3	1 a 2	Nenhum ou pouco	MO < 5%, SP < 1%, sem Auer	del(5q) isolada ou com 1 anormalidade adicional exceto = 7 ou del(7q)
SMD com excesso de blastos (SMD-EB)					
SMD-EB 1	0 a 3	1 a 3	Nenhum ou pouco	MO 5-9% ou SP 2-4%, sem Auer	Qualquer
SMD-EB 2	0 a 3	1 a 3	Nenhum ou pouco	MO 10-19% ou SP 5-19%, ou Auer	Qualquer
Com displasia única	1	3	Nenhum ou pouco	MO < 5%, SP < 1%	Qualquer
SMD inclassificável (SMD-U)					
Com 1% de blastos	1 a 3	1 a 3	Nenhum ou pouco	MO < 5%, SP < 1%, sem Auer	Qualquer
refratária da infância				SP < 2%	

* exceto se a mutação SF3B1 estiver presente

Tabela 17.2: Outros subtipos de SMD

SMD hipocelular	Alterações displásicas com hipocelularidade na medula óssea (fazer diagnóstico diferencial com anemia aplástica)
SMD com mielofibrose	Alterações displásicas em uma ou mais linhagens, com presença de fibrose acentuada
SMD pós-quimioterapia/radioterapia	Presença de alterações displásicas em pacientes com história prévia de exposição a agentes alquilantes e/ou análogos de purina e/ou radioterapia

Existem diversos instrumentos para estimar o score prognóstico desses pacientes. A estratificação de risco na síndrome pode ser realizada através de diferentes scores, tais como, o IPSS, o WPSS, o MD Anderson Score e do IPSS-R. O mais utilizado é o International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R).

O IPSS-R é um sistema de avaliação do prognóstico dos doentes com Síndrome Mielodisplásica, que se divide em cinco grupos prognósticos (Muito Bom, Bom, Intermediário, Ruim e Muito Ruim), no qual a citogenética é determinante para classificação. O IPSS-R baseia-se no grau da anemia, trombocitopenia, e neutropenia, a porcentagem de blastos na medula óssea e as alterações citogenéticas. O score é útil para avaliação da sobrevivência e do risco de evolução para leucemia aguda, facilitando, deste modo, a decisão clínica.

Sistema de score prognóstico Internacional / IPSS-R

Subgrupos de Prognóstico (%)		Alterações Citogenéticas							
Muito bom	4%	-Y; del(11q)							
Bom	72%	normal; del(5q); del(12p); del(20q); dupla incluindo del(5q)							
Intermediário	13%	del(7q); +8; +19; i(17q); qualquer destas alterações simples ou dupla em clones independentes							
Mau	4%	-7; inv(3)/t(3q)/del(3q); dupla incluindo -7/del(7q); complexas: 3 alterações							
Muito mau	7%	Complexas: >3 alterações							
Variáveis Prognósticas		Pontuação							
		0	0,5	1	1,5	2	4	5	
Citogenética	Muito boa	—	Boa	—	Intermediária	Má	Muito má	—	
Blastos na MO, %	≤2%	—	>2%–<5%	—	5%–10%	>10%	—	—	
Hemoglobina	≥10	—	8–<10	<8	—	—	—	—	
Plaquetas	≥100	50–<100	<50	—	—	—	—	—	
Neutrófilos, contagem absoluta	≥0,8	<0,8	—	—	—	—	—	—	
Grupo de Risco		Pontuação		Doentes (%)		Sobrevivência (mediana, anos)		Transformação em LMA (25% dos doentes; IC95%)	
Muito Baixo	≤1,5		19		8,8		NR (14,4 – NR)		
Baixo	>1,5–3		38		5,3		10,8 (9,2 – NR)		
Intermediário	>3–4,5		20		3		3,2 (2,8 – 4,4)		
Alto	>4,5–6		13		1,6		1,4 (1,1 – 1,7)		
Muito Alto	>6		10		0,8		0,73 (0,7 – 0,9)		

(Adaptado de Greenberg, R.L. et al., 2012)

No entanto, a despeito do IPSS-R ter sido revisado e ser mais refinado nas alterações citogenéticas, não abrange totalmente a complexidade da estratificação da síndrome, pois, não inclui a fibrose medular, a presença de mutações prognósticas e positividade do CD34. A presença desses outros fatores de mau prognóstico, também devem ser consideradas no momento da decisão clínica para a implementação de uma terapêutica mais agressiva e para a proposição do transplante alogênico.

Considerando todas as variáveis citadas acima, a base racional do tratamento está pautada na estratificação de risco do paciente em baixo risco ou alto risco, pois, ainda não há consenso sobre a melhor abordagem terapêutica.

As variáveis mais importantes associadas com a sobrevivência e o risco de evolução para Leucemia Mieloide Aguda são a percentagem de blastos e as alterações citogenéticas. O número de citopenias periféricas é de importância prognóstica secundária. O IPSS-R permite uma estimativa do curso clínico utilizando os parâmetros, mencionados acima.

Apesar da utilidade destes sistemas de pontuação na prática clínica, o resultado da terapêutica pode variar consideravelmente entre os doentes com síndrome mielodisplásica com pontuações idênticas.

Atualmente há várias opções terapêuticas para o manejo da síndrome mielodisplásica, de acordo com a idade, *performance status* e comorbidades do doente, para além do subtipo de síndrome e IPSS-R associado. Várias são as combinações existentes, incluindo os fatores de crescimento hematopoético, quelantes de ferro, imunomoduladores, terapia epigenética (agente hipometilante), análogos nucleosídios, terapia da LMA e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas.

O transplante de medula é uma opção para alguns pacientes, e é o único procedimento com finalidade curativa, porém, algumas questões se impõem diante desta afirmativa: quem e quando realizar, considerando que a maioria dos pacientes são idosos e com comorbidades, muitos são inelegíveis para o transplante. Além da possibilidade de recaída pós-transplante, doença muitas vezes com comportamento indolente. Por isso, não são raras as situações em que se depara com o dilema da indicação ou não do transplante. O curso crônico de alguns pacientes com a síndrome e a mortalidade relacionada ao transplante, levam à relutância em oferecer tal procedimento mais precocemente, porém, este retardo pode comprometer as chances de sucesso.

"Best supportive care": transfusões, antibióticos
Fatores de crescimento hematopoiético: eritropoietina, darbopoietina, G-CSF
Terapêutica transcripcional/modificadora: <ul style="list-style-type: none"> - Agentes hipometilantes: 5-azacitidina*, decitabina* - Inibidores das deacetilases das histonas**
Agentes imunomoduladores: lenalidomida*, ATG, CsA, talidomida
Quimioterapia de baixa dose (citarabina em baixa dose)
Quimioterapia intensiva (LMA-like) (7 dias de citarabina + 3 dias de antraciclina)
Transplante alogênico de medula ou de PBPC

* aprovado pela FDA-Food and Drug Administration para o tratamento de SMD.

(Adaptado de Nimer S, D., 2008)

** disponível somente em ensaios clínicos.

G-CSF – fator estimulador de colônias de granulócitos; CsA – Ciclosporina A; PBPC – células hematopoiéticas pluriipotenciais periféricas.

A **azacitidina** é um agente antineoplásico hipometilante, um análogo nucleosídeo que inibe a DNA metiltransferase e também apresenta toxicidade direta às células hematopoiéticas anormais. Através de sua ação hipometilante, altera a replicação celular e possui ação antineoplásica.

Há escassez de estudos de bom nível de evidência analisando os benefícios da azacitidina no tratamento da SMD, e os resultados encontrados são erráticos.

O principal estudo que fundamentou o uso da azacitidina em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto grau, foi um ensaio clínico randomizado de fase III, aberto, que avaliou a eficácia da azacitidina versus tratamento convencional (incluindo medidas de suporte e quimioterápicos). O desfecho primário foi a sobrevida global, e a mediana de sobrevida entre os pacientes que receberam azacitidina foi de 24,6 meses versus 15,0 meses entre aqueles que receberam tratamento usual (mediana de sobrevida maior em 9,4 meses). Esse aumento de sobrevida foi acompanhado de melhora na qualidade de vida dos pacientes e não aumentou a toxicidade e mortalidade do tratamento.

Após dois anos de seguimento, 50,8% dos pacientes no grupo azacitidina estavam vivos, ao passo que esse número foi de 26,2% no grupo controle ($P < 0,001$), o que significa que é preciso tratar 4 pacientes para evitar 1 morte em dois anos.

“Os dados de estudos de vida real geram menos entusiasmo do que a publicação pivotal discutida acima. Múltiplas análises de vida real e de

registro têm identificado sobrevidas medianas em torno de 11 a 16 meses com o uso da azacitidina – inferiores, portanto, aos dados do ensaio de fase III. Outros três estudos clínicos randomizados falharam em mostrar ganho de sobrevida mediana com o uso da azacitidina ou de outro agente hipometilante. Além disso, apesar do uso amplo da azacitidina, estudos de registro nos EUA e na Espanha não observaram melhora na sobrevida ao longo dos anos. Tomados em conjunto, pode-se dizer que, apesar da existência de um estudo de fase III bem desenhado de resultado positivo, os dados de eficácia da azacitidina mostram inconsistências.

Apenas cerca de metade dos pacientes tratados com azacitidina têm resposta hematológica, incluindo 10% a 15% com resposta completa. Ademais, a azacitidina não elimina os clones fundadores, que permanecem induzindo hematopoese; portanto, o tratamento não é curativo. A identificação de fatores preditores de resposta e sobrevida é obrigatória para identificar quem poderia se beneficiar. Respostas podem ser encontradas em pacientes com características citogenéticas adversas ou mutações de alto risco, mas pacientes com defeitos bialélicos em TP53 invariavelmente têm resultado pobre”.⁵

O medicamento azacitidina não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2022 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

O paciente possui diagnóstico de síndrome mielodisplásica de subtipo e classificação de risco não reportados no relatório do médico assistente. Consta que o paciente foi considerado inelegível para transplante alogênico.

Estudos clínicos indicam um ganho de sobrevida mediana de cerca de 9,5 meses com o uso da azacitidina, além de um benefício em qualidade de vida, desde que o paciente seja categorizado como portador de SMD de risco intermediário 2 ou alto. Por outro lado, outros ensaios randomizados, estudos de vida real e dados de registro não confirmaram a magnitude de benefício encontrada no estudo anterior. Ademais, não há evidência de alto

nível para justificar o uso da azacitidina em pacientes portadores de SMD de menor risco. As evidências de atividade da azacitidina em pacientes com SMD de alto risco fizeram com que o medicamento fizesse parte das recomendações de diretrizes internacionais de conduta, como as da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (2020) e do National Comprehensive Cancer Network norte-americano (2021). A azacitidina é aprovada pela ANVISA apenas para o tratamento da SMD do tipo anemia refratária com excesso de blastos (AREB), para leucemia mieloide aguda com 20-30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem e para leucemia mielomonocítica crônica. Não há informação sobre o subtipo da doença do paciente. O medicamento não foi avaliado pela CONITEC e não consta na RENAME. O custo mensal do tratamento na dose de 07 frascos de 100 mg/mês, calculado a partir do similar de menor custo, é de R\$ 7.321,93. O custo semestral é de R\$ 43.931,58.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 113, de 05 de fevereiro de 2016.
- 2) PCDT de uso da talidomida no tratamento da Síndrome Mielodisplásica, Portaria SAS/MS nº 493, de 11 de junho de 2015.
- 3) NCCN.org – Clinical Practice Guideline in Oncology, Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2018-february 15,2018.
https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Myelodysplastic_Syndromes.pdf
- 4) Síndrome Mielodisplásica, Guia de bolso de Hematologia.pdf, capítulo 17.
https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=s%C3%ADndrome+mielodispl%C3%A1sica+guidelines&oq=s%C3%ADndrome+mielodispl%C3%A1sica+guide
- 5) Nota Técnica nº 959/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS. Doença: Leucemia Mieloide Aguda-Adultos. Medicamento: Azacitidina.

Nota Técnica 3838 - CNJ, medicamento Azacitidina para D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada. Nota Técnica nº 570 - 07/04/2021 NATJUS TJCE.

6) Guia Síndrome Mielodisplásica, Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/11/guia-sindrome-mielodisplastica.pdf>

7) Avaliação da resposta à eritropoetina no tratamento de pacientes portadores de síndrome mielodisplásica. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2019.

http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/51583/1/2016_dis_gpamaral.pdf

8) Análise da Terapêutica com Agentes Hipometilantes sobre a Sobrevida em Portadores de Síndrome Mielodisplásica, correlacionando com Fatores Clínicos, Hematológicos, Citopatogênicos e Índices Prognósticos. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de Concentração: Oncologia.

http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/34841/1/2018_dis_rfeitosa.pdf

9) O diagnóstico das síndromes mielodisplásicas: revisão da literatura. Instituição: Faculdade de Medicina do ABC – FMABC – Santo André-SP, Brasil. DOI: 10.21877/2448-3877.201800665.

<http://www.rbac.org.br/artigos/o-diagnostico-das-sindromes-mielodisplasicas-revisao-da-literatura/>

V – DATA:

07/04/2022

NATJUS – TJMG