



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 1444/2020

Vitória, 15 de dezembro de 2020

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única Laranja da Terra – MM Juiz de Direito Dr. Luciano Antônio Fiorot – sobre o medicamento: **Azacitidina**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos juntados aos autos, trata-se de paciente com Síndrome Mielodisplásica (SMD) com excesso de blastos (CID 10 D 46.2) e cariótipo complexo, com pancitopenia, com anemia sintomática e hemotransfusões frequentes. Necessita de Azacitidina 100 mg para controle da doença e evitar transformação para leucemia aguda até conseguir doador (REREME) e ir para transplante de medula óssea alogênico.
2. Constam documentos que trazem o Hospital Evangélico de Vila Velha como o estabelecimento de saúde solicitante.
3. Consta documento da GEAF/CEFT com informação de que a solicitante deverá comparecer ao Hospital Evangélico, aonde deverá receber o tratamento quimioterápico integral, conforme a prescrição do médico responsável, nos termos da PORTARIA MS Nº 874/2013, em especial seu art. 26, III, “b”.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
2. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
3. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantemente da RENAME vigente no SUS.
4. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

5. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
6. **A Portaria Nº 399 de 22 de fevereiro de 2006 divulga o Pacto pela Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do referido pacto. Em seu Anexo II, item III – Pacto pela Gestão, item 2 – Regionalização, define que um dos Objetivos da Regionalização é garantir a integralidade na atenção à saúde, ampliando o conceito de cuidado à saúde no processo de reordenamento das ações de promoção, prevenção, tratamento e reabilitação com garantia de acesso a todos os níveis de complexidade do sistema.**
7. **A Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde nº 493 de 11 de junho de 2015, aprova o Protocolo de uso da talidomida no tratamento da síndrome mielodisplásica.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DA PATOLOGIA

1. A **síndrome mielodisplásica (SMD)** refere-se a um grupo de enfermidades hematológicas heterogêneas caracterizadas por citopenias, dismorfismos celulares ao mielograma e medula óssea normocelular, caracterizando portanto insuficiência medular. Deve-se a um distúrbio clonal na célula-tronco hematopoiética que pode afetar as três linhagens.
2. Anemia, infecções secundárias e autoimunidade patológica são as principais manifestações clínicas (Young *e cols.* 2008) Alterações citogenéticas estão presentes em aproximadamente 50% dos casos de SMD e não ocorrem aleatoriamente, podendo estar relacionadas com a etiologia (Coll *e cols.* 2012). As células-tronco da medula óssea (stem cells), devido às suas propriedades de autor renovação e diferenciação, são capazes de persistir ao longo da vida. Esse fenômeno aumenta várias vezes o risco de acumular mutações deletérias que possam levar ao desenvolvimento de neoplasias.
3. Clinicamente, a SMD pode ser classificada como “de novo”, quando a causa é desconhecida ou como secundária se ocorre após tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia para outras doenças. A SMD secundária usualmente tem um prognóstico pior do que a SMD “de novo”. O prognóstico está diretamente relacionado ao número de blastos e ao total de citopenias no sangue periférico, e ainda ao tipo de SMD.
4. A SMD se transforma em leucemia mieloide aguda (LMA) em cerca de 30% dos pacientes. A SMD ocorre predominantemente em pessoas idosas, usualmente com mais de 60 anos, embora haja ocorrências em crianças de 2 anos. Anemia, sangramento, facilidade em contundir-se e fadiga são os achados iniciais comuns.

DO TRATAMENTO

1. O **tratamento da SMD** consiste em oferecer suporte clínico para todos os pacientes e, em casos selecionados, o emprego de imunossupressão com Imunoglobulina



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- Antitumócítica e/ou ciclosporina, **agentes hipometilantes (azacitidina e decitabina)** ou Transplante Alogênico de Medula Óssea. O tratamento é baseado no escore clínico IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) que estima a sobrevida do paciente levando em conta os níveis hematimétricos, a gravidade das alterações citogenéticas e a porcentagem de blastos na medula óssea (Coll e cols. 2012).
2. Segundo orientação do *MDS Care Programme 2*, na prática clínica diária, a SMD é dividida em “baixo risco”, compreendendo a classificação IPSS baixo risco e intermediário 1 e “alto risco” compreendendo a classificação IPSS intermediário 2 e alto risco. Algoritmo proposto pelo guia do NMDS para o tratamento da SMD de baixo risco:
 - 1- Transfusão de alta qualidade e terapia de quelação.
 - 2- Avaliar para tratamento curativo para IPSS Intermediário 1 (transplante alogênico).
 - 3- Avaliar pacientes com anemia refratária (RA) e citopenia refratária com múltiplas displasias (RCMD) para tratamento imunossupressivo.
 - 4- Para pacientes com anemia, considerar eritropoietina com ou sem GCSF para pacientes com escore preditivo de 0 ou 1.
 - 5- Pacientes com SMD de risco baixo ou int. 1 sem 5q, que não respondem à eritropoietina, podem ser tratados com lenalidomida dentro de um ensaio clínico ou em um programa experimental executado por especialistas.
 - 6- Pacientes do item 3 ou pacientes que não respondem à eritropoietina com ou sem G-CSF devem receber somente terapia de transfusão ou tratamento experimental dentro de protocolos.
 3. Como tratamento de suporte, o *NMDS group* recomenda transfusões de plaquetas em pacientes trombocitopênicos com sangramentos moderados a severos. Não há um valor universal que sirva como gatilho ou transfusões profiláticas de plaquetas não são recomendadas como regra. Segundo o *National Cancer Institute*, a base do tratamento da SMD tem sido tradicionalmente de suporte. Transfusões profiláticas de plaquetas devem ser evitadas para que não ocorra a aloimunização, o que pode tornar difícil a transfusão de plaquetas nos sangramentos. A anemia deve ser tratada com transfusões



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

regulares de hemácias e os pacientes que recebem transfusões regularmente devem ser considerados para terapia de quelação de ferro com desferoxamina (SC) e vitamina C ou desferasirox (oral). A desferoxamina pode melhorar a contagem de granulócitos e plaquetas em alguns pacientes e isto pode reduzir a necessidade de transfusões de hemácias. O uso de eritropoetina pode melhorar a anemia.

4. A probabilidade de resposta à administração de eritropoetina exógena é claramente dependente das concentrações séricas da eritropoetina antes do tratamento e da necessidade de transfusões. Diretrizes consultadas consideram a imunoglobulina antitimócitos (ATG) uma opção para o tratamento da SMD, mas para subgrupos específicos. O National Cancer Institute considera a ATG como opção na SMD “De novo” e SMD previamente tratada. O NMDS group considera a ATG como opção de tratamento para pacientes com anemia refratária (RA) e citopenia refratária com displasia em múltiplas linhagens (RCMD), com anemia sintomática e dependente de transfusão e/ou trombocitopenia e/ou neutropenia com susceptibilidade aumentada para infecções, além de idade menor do que 70 anos e classificação IPSS baixo risco / intermediário. Recomenda ainda a realização de teste para detectar o antígeno HLA-DR 15, que quando positivo fortalece a indicação, principalmente para os pacientes maiores de 50 anos com longa história de dependência de transfusão.
5. O NMDS recomenda que junto com o ATG seja usado metilprednisolona por 24 + 14 dias além de profilaxia com sulfametoxazol + trimetropima por 6 meses. O NCCN considera a ATG como opção aos pacientes com neutropenia ou trombocitopenia que não responderam aos medicamentos **azacitidina ou decitabina**, bem como tratamento em ensaio clínico. Considera a terapia com ATG mais eficaz em pacientes com histocompatibilidade para HLA-DR, hipoplasia medular, citogenética normal, doença de baixo risco.
6. A azacitidina, que é um agente antineoplásico, está aprovada pelo FDA (IIa B, adultos)



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

para tratar a SMD, dos tipos anemia refratária (RA) ou anemia refratária com sideroblastos anelados (RARS), desde que acompanhadas de neutropenia, trombocitopenia ou requeiram transfusões, anemia refratária com excesso de blastos (RAEB), anemia refratária com excesso de blastos em transformação, além de leucemia mielomonocítica crônica. As doses recomendadas são de 75 mg/m², sc ou iv diariamente por 7 dias; repetir o ciclo a cada 4 semanas enquanto houver resposta (mínimo de 4 a 6 ciclos); a dose pode ser elevada para 100mg/m² caso não haja melhora após 2 ciclos e o único sinal de toxicidade for náusea e vômito; resposta parcial pode requerer novos ciclos.

DO PLEITO

1. **Azacitidina:** é indicado para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB, a leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem de acordo com a classificação OMS e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada). É um agente que provoca a hipometilação das células doentes da medula óssea, ajudando a medula óssea do paciente a melhorar sua função. Os efeitos citotóxicos da azacitidina causam a morte de células que se dividem rapidamente, incluindo células cancerosas que não respondam aos mecanismos de controle de crescimento normal.
 - A azacitidina foi aprovada como tratamento das SMD em 2004. O tratamento com agentes hipometilantes como azacitidina e decitabina atingem taxas de remissão superiores comparativamente com tratamento de suporte, e em alguns casos verificou-se um atraso da transformação blástica.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O tratamento das síndromes mielodisplásicas durante muitos anos consistiu em



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- medidas suportivas apenas (transusão de hemácias e plaquetas, administração de agentes estimuladores da eritropoiese). Esse tratamento ainda permanece como a primeira opção em muitos pacientes, principalmente naqueles idosos e com comorbidades.
2. Nem todos os pacientes precisam se submeter ao tratamento na ocasião do diagnóstico. Este está indicado para aqueles com citopenias sintomáticas (anemia, trombocitopenia, neutropenia com infecções recorrentes). Não há um esquema quimioterápico estabelecido. Mas, recentemente medicações com o objetivo de atuar na doença de base foram desenvolvidas e estão sendo estudadas (azacitidina, decitabina e lenalidomida).
 3. Pontuamos que a Azacitidina é um análogo químico da citidina, um nucleosídeo presente no DNA ou RNA. De acordo com a bula, é indicada para o tratamento de pacientes com **síndrome mielodisplásica dos subtipos: anemia refratária com excesso de blastos; anemia refratária com excesso de blastos em transformação e leucemia.**
 4. Há escassez de estudos de bom nível de evidência analisando os benefícios da azacitidina no tratamento das síndromes mielodisplásicas. Na pesquisa bibliográfica realizada para a confecção desse parecer foram encontrados apenas dois estudos controlados randomizados e uma revisão sistemática que incluiu esses estudos. O estudo de Silverman não mostrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre o grupo da azacitidina e o do melhor cuidado suportivo o que pode ter sido consequente ao tamanho insuficiente da amostra de pacientes no estudo.
 5. O estudo de Fenaux analisou a mediana de sobrevida dos subgrupos de tratamento, havendo diferença significativa em favor da 5-aza sobre o melhor cuidado suportivo (9,6 meses $p= 0,0045$) e sobre a baixa dose de citarabina (9,2 meses $p= 0,0006$), mas não sobre a quimioterapia intensiva (9,3 meses $p= 0,51$).
 6. A revisão sistemática incluindo esses dois estudos demonstrou que a azacitidina apresentou benefícios em termos de sobrevida global quando comparada ao tratamento



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

convencional nos pacientes com risco intermediário 2 e alto risco (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.

7. De acordo com a Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde nº 493 de 11 de junho de 2015, que aprova o Protocolo de uso da talidomida no tratamento da síndrome mielodisplásica, as opções terapêuticas para SMD incluem: cuidados de suporte, terapia de baixa intensidade e terapia de alta intensidade. Os cuidados de suporte podem requerer transfusões de hemácias ou transfusões de plaquetas para, respectivamente, anemia ou trombocitopenia grave. A terapia de baixa intensidade busca, principalmente, a melhora do quadro hematológico e inclui o uso de modificadores da resposta biológica (como a talidomida) e quimioterapia de baixa intensidade, medicamentos que geralmente podem ser administrados no ambulatório, em adição aos cuidados de suporte. A terapia de alta intensidade, indicada para os casos de risco alto e muito alto, busca, geralmente, alterar a história natural da doença (melhora da sobrevida, reduzir a evolução para LMA, etc.) e inclui quimioterapia de indução intensiva ou transplante de células-tronco hematopoéticas.
8. Ainda de acordo com a referida portaria, doentes de SMD classificada como AR sem sideroblastos em anel, ARSA ou AR não especificada **devem ser atendidos em hospitais com serviço de hematologia, habilitados ou não em oncologia, e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.**
9. **No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, o acesso a medicamentos antineoplásicos no SUS (Sistema Único de Saúde) não se dá por meio de programas de medicamentos, como o da farmácia básica e o do componente especializado da assistência farmacêutica. Os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde nº 493 de 11 de junho de 2015** – Aprova o Protocolo de uso da talidomida no tratamento da síndrome mielodisplásica. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Talidomida_SindromeMielodispl%C3%A1sica.pdf>. Acesso em: 15 de dez. 2020.

UFMG/NATS. RESPOSTA RÁPIDA 208/2014. Assunto: **Azacitidina para tratamento de mielodisplasia**. Disponível em:

<<http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/689a47420903b3b2bcae059ccacbc775.pdf>>. Acesso em: 15 de dez. 2020.

Fagundes EM Rev. bras. hematol. Hemoter. 2006;28(3):218-220. **Tratamento do paciente com mielodisplasia de alto risco**. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v28n3/v28n3a14.pdf>>. Acesso em: 15 de dez. 2020.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Parecer da Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica número 095/2009 [ANTINEOPLÁSICOS DIVERSOS: evidências para o tratamento oncológico.]**. Vitória, abril 2010.

FIOCRUZ – ENSP. Novos análogos da talidomida, segurança e eficácia semelhantes e custo muito mais alto. Disponível em: <<http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/?q=node/5845>>. Acesso em: 15 de dez. 2020.