

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

AZACITIDINA

para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

AZACITIDINA

para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco

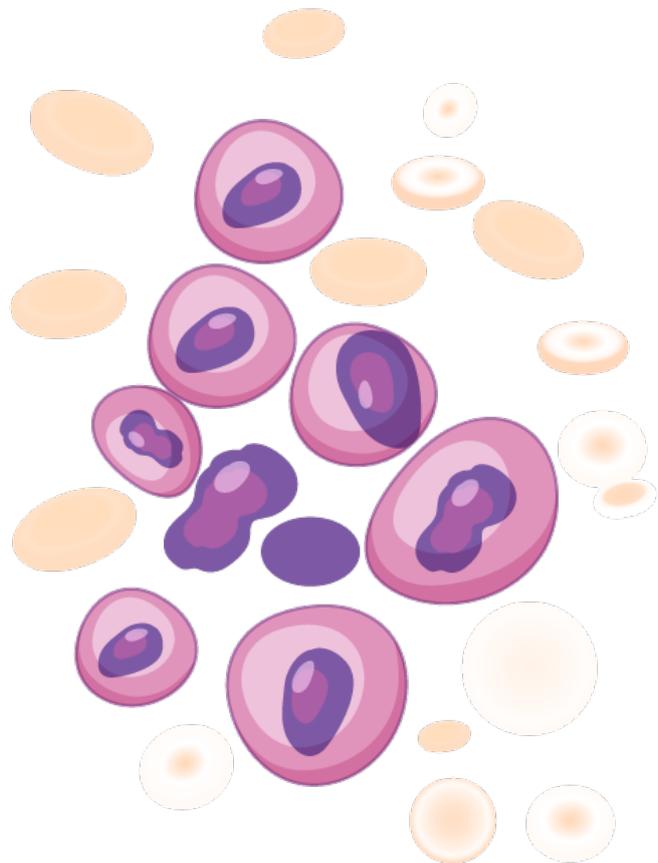
O que é síndrome mielodisplásica?

A síndrome mielodisplásica engloba um grupo de tumores em que ocorre um prejuízo no processo de amadurecimento das células sanguíneas produzidas pela medula óssea. A doença se desenvolve quando essas células morrem ainda na medula óssea ou logo após entrarem na corrente sanguínea. Vale lembrar que a síndrome mielodisplásica pode evoluir para Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

A síndrome mielodisplásica de alto risco e a LMA possuem manifestações clínicas em comum, conformando um quadro clínico variado. Isso porque, em ambas as condições de saúde, há mais células imaturas e defeituosas do que saudáveis. Por causa disso, ocorrem alguns problemas, por exemplo: fadiga relacionada à baixa contagem de hemácias saudáveis (anemia), infecções geradas pela queda na quantidade de leucócitos saudáveis (leucopenia) e sangramentos devido à redução no número de plaquetas (trombocitopenia), sendo estas responsáveis pela coagulação do sangue.

Além disso, a síndrome mielodisplásica pode ser classificada em primária e secundária. A primária não possui uma causa definida e está associada ao envelhecimento, de maneira que, quando se manifesta em crianças e pacientes mais jovens, relaciona-se à existência de mutações genéticas existentes desde o nascimento. A secundária, por sua vez, surge devido ao uso de quimioterapia. Em geral, ela se dá depois de alguns anos da exposição ao tratamento e é mais agressiva do que a síndrome mielodisplásica primária.

De maneira geral, a síndrome



mielodisplásica é mais frequente entre idosos do sexo masculino. Cabe ressaltar que as taxas de LMA são muitas vezes consideradas como parâmetros para estimar a ocorrência de síndrome mielodisplásica, visto que a síndrome mielodisplásica pode evoluir para LMA.

Nos Estados Unidos, a partir de 2010, verificou-se a ocorrência de 4,2 novos casos de LMA por 100.000 habitantes por ano. No Brasil, de acordo com dados do Sistema Único de Saúde (SUS), houve 7.648 internações por síndrome mielodisplásica de 2019 a 2021, com uma média anual de 2.549 internações. Nesse mesmo período, foram realizados 42.994 procedimentos ambulatoriais, correspondendo a uma média de 14.331 procedimentos por ano.

A síndrome mielodisplásica de alto risco é um distúrbio agressivo com rápida progressão para LMA, o que ocorre entre um quarto e um terço dos casos. Ela apresenta mau prognóstico, mesmo com a adoção de quimioterapia intensiva, o que pode impedir um aumento significativo no tempo de vida.

Como os pacientes com síndrome mielodisplásica são tratados no SUS?

Foi publicado em 2016 e atualizado em 2022, pelo Ministério da Saúde, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para síndrome mielodisplásica de baixo risco.

O PCDT propõe que o diagnóstico diferencial – técnica que parte de um grupo de condições clínicas possíveis, excluindo-as por eliminação – seja realizado com base em exames complementares, com fins ao estudo das células e dos seus cromossomos e à investigação de mutações genéticas.

O documento também menciona a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) referente a essa doença, que se baseia em um sistema internacional de escore prognóstico (International Prognostic Scoring System - IPSS) e na sua versão revisada (IPSS-R). Ambas englobam fatores como o risco relacionado a alterações cromossômicas, a porcentagem de blastos (células características da leucemia aguda) na medula óssea e a detecção de baixa quantidade de células sanguíneas.

Assim, de acordo com a classificação da OMS, a síndrome mielodisplásica 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 nos pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, se observa o IPSS intermediário-2 e alto ou IPSS-R intermediário acima de 3,5 pontos, alto e muito alto. A síndrome mielodisplásica de alto risco se faz presente entre 25% e 30% dos pacientes.

De maneira geral, o tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco inclui desde medidas para melhora nos níveis de células sanguíneas, especialmente transfusões, até o transplante

de células-tronco alogênico, no qual o paciente recebe células vindas de um doador. Este é o único tratamento curativo, mas seu uso é restrito aos casos elegíveis. Aproximadamente 82,5% dos pacientes com síndrome mielodisplásica não possuem indicação para Transplante de Células-Tronco hematopoiéticas (TCTH). Nesse sentido, o principal obstáculo para a adoção desse procedimento é a idade do paciente, pois ele é indicado preferencialmente para pacientes abaixo de 75 anos.

Por fim, vale destacar que o PCDT traz orientações específicas para o tratamento de casos tidos como de baixo risco ou intermediário 1, não trazendo informações mais precisas acerca das medidas terapêuticas para síndrome mielodisplásica de alto risco.

Medicamento analisado: azacitidina

Acredita-se que a azacitidina contribua para diminuir a proliferação de células com funcionamento anormal por atuar sobre o DNA celular e ter efeito tóxico sobre as células cancerosas. Mais especificamente, a azacitidina causa a morte de células que se proliferam rapidamente, incluindo aquelas afetadas pela síndrome mielodisplásica.

Estudos demonstraram que a azacitidina reduziu em 42% o risco de morte dos pacientes em comparação aos melhores cuidados de suporte. Além disso, diminuiu o risco de progressão para LMA em 59%. A tecnologia também mostrou bons resultados em termos da resposta das células do sangue ao tratamento.

Destaca-se que a azacitidina teve maior contribuição para o aumento no tempo de vida do que os tratamentos convencionais. Quanto a isso, o percentual de pacientes com taxa de sobrevida de dois anos foi de 56% entre os que utilizaram a azacitidina e de 16% para aqueles que foram submetidos ao tratamento convencional. Sendo assim, a análise da evidência clínica identificou resultados favoráveis à azacitidina em comparação com o melhor cuidado de suporte, especialmente quanto ao aumento da sobrevida global.

Em relação aos eventos adversos, viu-se que azacitidina foi bem tolerada e os eventos foram manejados do ponto de vista clínico, em especial quanto à queda no número de células sanguíneas. Eventos adversos de graus 3-4 (anemia, neutropenia e trombocitopenia) foram menos frequentes entre aqueles que fizeram uso da tecnologia avaliada em comparação com os submetidos ao cuidado padrão.

Ainda assim, a qualidade geral das evidências científicas foi considerada baixa para todos os resultados avaliados, dado o alto risco de existência de problemas na condução dos estudos que podem ter distorcido seus resultados. Soma-se a isso o fato de que apenas 46% e 48% dos pacientes dos grupos de comparação entre as intervenções eram considerados de alto risco.

Sob o ponto de vista econômico, o demandante apresentou uma estimativa de gastos de R\$ 96.048,51 para a obtenção de um ano de vida com qualidade. Com base nesse valor, é possível considerar que a azacitidina apresentaria uma relação favorável entre custo e efetividade. Em termos do impacto da incorporação no orçamento público, chegou-se a uma cifra de cerca de R\$ 241 milhões em cinco anos.

De todo modo, os dados da avaliação econômica apresentam limitações. Por isso, devem ser interpretados com cautela.

Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública nº 08/2024 esteve aberta durante o período de 09/02/2024 a 18/02/2024 e recebeu 31 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante titular, acompanhada de seu pai (que possui a condição de saúde), inicia sua fala dizendo residir em Olinda, PE. Ambos afirmam não possuir qualquer conflito de interesse ou vínculo com a indústria farmacêutica. Foi informado que o paciente possui histórico de hipertensão arterial, obesidade e tabagismo, ainda que não fume há 24 anos.

Em seguida, a representante narra que o paciente recebeu o diagnóstico da condição clínica aos 70 anos. Segundo a participante, entre os meses de dezembro de 2022 e janeiro de 2023, seu pai já apresentava a síndrome mielodisplásica aliada a uma leucopenia, cujos valores oscilavam de 2.700/mm³ a 2.900/mm³. Em janeiro de 2023, ele começou a ter muito cansaço em situações de esforço, tonturas e uma piora progressiva do seu quadro clínico. Devido a isso, foram realizados novos exames que demonstraram uma forte anemia (na casa de 6,4 g/dL) e baixo número de leucócitos e plaquetas (em torno de 56.000/mm³). Assim, ele recebeu o diagnóstico de LMA em março de 2023.

Naquele momento, foi internado em um hospital público de Pernambuco, onde fez mais exames e recebeu transfusões de hemácias. Posteriormente, foi transferido para um hospital privado por intermédio do plano de saúde. Nesse hospital, no dia 8 de março de 2023, introduziu-se o tratamento com azacitidina e venetoclax.

Inicialmente, o ciclo de tratamento contemplava sete dias de azacitidina (duas ampolas de 75 mg por dia, totalizando 150 mg diárias) e 28 de venetoclax. Durante a internação, o paciente apresentou dores no corpo e perda de peso significativas, de forma que recebeu dez transfusões de hemácias e três de plaquetas, um ciclo de antibióticos devido a uma neutropenia febril, além de medicamentos para dor.

De acordo com a representante, os sintomas foram melhorando ao longo do tempo. Em cinco de abril de 2023, foi iniciado o segundo ciclo medicamentoso, de maneira que ao final do sétimo dia de uso (12/04/2023), o paciente recebeu alta, dada a sua melhora clínica e laboratorial. Foi mantida a proposta de tratamento com ciclos de azacitidina e venetoclax por sete e vinte e oito dias, respectivamente.

No curso do terceiro ciclo de tratamento, em 25 de abril de 2023, foi realizado um mielograma, por meio do qual foi possível detectar a ausência de células malignas e a remissão da doença. Até o momento do relato, o paciente não apresentou eventos adversos e mantém o tratamento com azacitidina (ciclos de cinco dias) e venetoclax (ciclos de 28 dias).

A representante fala que a azacitidina proporcionou a alta hospitalar em boas condições para o paciente, evitando novas internações. Com isso, ele retornou integralmente à sua vida familiar e em sociedade, bem como às atividades físicas e laborais. A única limitação que se coloca em seu cotidiano é a necessidade de uso da máscara. A participante encerra seu relato afirmando que o uso da tecnologia avaliada teria sido essencial para que seu pai ganhasse mais tempo de vida e oportunidades de convívio com sua família.

Em seguida, foi questionado quando o paciente recebeu o diagnóstico de síndrome mielodisplásica. Segundo a participante, isso ocorreu aproximadamente seis meses antes do início do processo terapêutico aqui relatado, quando seu quadro evoluiu para LMA. Perguntou-se, ainda, se durante esse período foi realizado algum tratamento. A representante responde que não, pois ele não apresentava sintomas e o nível dos leucócitos estava muito próximo aos valores de referência.

Ao ser solicitada a falar sobre os eventos adversos, a representante reforça que o paciente não apresentou nenhuma manifestação importante nesse sentido. Apenas se percebe uma leve irritação no local da aplicação nos dois primeiros dias do ciclo de tratamento. Foi perguntado também se o paciente considera que a incorporação do medicamento ao SUS seria de grande valia. Prontamente, ele responde que sim.

Na sequência, solicitou-se que a representante e o paciente estimassem o custo mensal do uso da tecnologia em avaliação. Quanto a isso, a representante reitera que o medicamento é fornecido pelo plano de saúde. No momento da primeira internação, o valor da ampola de 75 mg da azacitidina era de aproximadamente R\$ 1,5 mil reais. No entanto, eles desconhecem o preço atual do medicamento. Cabe dizer que, em todo esse tempo, o paciente e sua família precisaram apenas arcar com as despesas dos dois exames de mielograma.

Questionou-se ainda se há algum problema ou impacto no funcionamento renal ligados ao uso da azacitidina, ou ainda se foi necessário algum ajuste de dose, visto que o paciente tem

histórico de hipertensão arterial. O paciente responde que, logo no início do seu tratamento, ele fazia uso de 100 mg de losartana. Após o tratamento, foi encaminhado a um cardiologista e, após alguns exames, a dose prescrita passou a ser de 25 mg, que é a utilizada atualmente. Ele relata que seu peso e pressão arterial são aferidos quando da realização de cada ciclo medicamentoso, bem como exames laboratoriais. Todos os índices têm permanecido dentro do esperado. No caso da pressão arterial, o paciente informa que faz verificação diária e que os valores ficam em torno de 120 x 70 mmHg. Por fim, a representante e o paciente relataram a ausência de alterações no funcionamento dos rins.

O vídeo da 130ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 130ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 6 de junho de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação da azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Para tanto, foram consideradas a evidência clínica favorável à azacitidina e a expectativa quanto aos ajustes a serem realizados no modelo econômico. Espera-se que, com tais mudanças no relatório, sejam amenizadas as limitações e diminuídas as incertezas ligadas aos resultados da avaliação econômica e do impacto orçamentário.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 45, durante 20 dias, no período de 05/07/2024 a 24/07/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Todas as 25 contribuições recebidas manifestaram-se favoravelmente à incorporação da azacitidina ao SUS para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Entre os principais argumentos, foram destacados: o fato de o medicamento não ser acessível a todos por não estar incorporado ao SUS; a sua efetividade; e o seu impacto positivo na sobrevida global dos pacientes.

Como efeitos positivos e facilidades do uso da azacitidina, foram mencionados o aumento da sobrevida global dos pacientes, a eficácia e a redução da progressão da doença para LMA. Já a dificuldade de acesso ao medicamento e os eventos adversos, como a redução no número de células do sangue, figuraram como efeitos negativos e dificuldades.

Quanto à experiência com outras tecnologias, os participantes citaram como efeitos positivos

a melhora do quadro clínico, a menor necessidade de transfusão e o aumento da sobrevida dos pacientes. Por sua vez, a falha terapêutica, a dependência transfusional, a eficácia reduzida e os eventos adversos se fizeram notar como efeitos negativos.

Recomendação final da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos, em sua 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 7 de agosto de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco no SUS.

Para tal, foram consideradas as atualizações das análises econômicas, a razão de custo-efetividade incremental acima do limiar proposto pela Conitec e a permanência de incertezas quanto ao impacto orçamentário.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).