



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 391/2019

Vitória, 08 de março de 2019

Processo nº [REDACTED]

impetrado por [REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial da Fazenda Pública de Cachoeiro de Itapemirim – MM Juiz de Direito Dr. Fábio Pretti - sobre o medicamento: **Azacitidina 100 mg (Vidaza®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial trata-se de paciente com 39 anos de idade, portador de leucemia mieloide aguda (LMA) M2 desde 2017, internado no Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim desde 02/01/19, para realização de exames pré operatórios para realização de transplante de medula óssea em São Paulo. Ocorre que foi constatada progressão da doença, sendo necessária quimioterapia de primeira linha, sem apresentar melhora. Foi indicado então tratamento com o medicamento Azacitidina 100 mg.
2. De acordo com laudo médico proveniente do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, emitido pelo Dr. André Sena Pereira em 25/02/19, trata-se de paciente portador de leucemia mieloide aguda (LMA) M2 desde 2017, que é uma neoplasia hematológica aguda, com capacidade curativa com transplante de medula óssea. Recebeu quimioterapia de primeira linha com protocolo aceito nacionalmente, apresentando progressão da doença antes do final do tratamento. Foi realizada internação do paciente há aproximadamente dois meses para quimioterapia de segunda linha com protocolo agressivo MEC, sem sucesso. Foi alterado o protocolo para FLAG-IDA e também não se obteve sucesso. Optou-se então por medicação aceita em território nacional, registrada na ANVISA, não sendo contemplada pela APAC/SUS.



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

3. Às fls. 24 consta prescrição do medicamento Azacitidina 100 mg (Vidaza®) emitida pelo médico supracitado em 25/02/19.
4. Consta às fls. 21 laudo de imunofenotipagem por citometria de fluxo da medula óssea realizado em 23/04/18 com a conclusão: **leucemia mieloide aguda com maturação (Classificação FAB: LMA M2)**.
5. Às fls. 22 consta LME com solicitação do medicamento pretendido.
6. Às fls. 25 consta formulário para prescrição de medicamentos não padronizados no SUS, com informação de paciente com LMA, já fez uso de daunorrubicina, citarabina, idarrubicina, fludarabina, mitoxantrona, etoposídeo, filgrastim.
7. Consta documento do município de Cachoeiro e da SESA informando que o medicamento pretendido não é padronizado.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Atenção Oncológica do SUS foi instituída através da **Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 como a Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.**
2. A **Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005**, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de Março de 2009, considerando a necessidade de garantir o acesso da população à assistência oncológica, definiu os serviços de atendimento a estes usuários, a saber:
 - 2.1 Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) é o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais



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

prevalentes no Brasil.

2.2 Centro de Assistência de **Alta Complexidade em Oncologia (CACON)** é o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos, diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer.

2.3 Centro de Referência de Alta Complexidade em Oncologia é o serviço que exerce o papel auxiliar, de caráter técnico, ao Gestor do SUS nas políticas de Atenção Oncológica.

3. Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer, atuando nas áreas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e tratamento de pacientes em acompanhamento, incluindo o planejamento terapêutico integral dos mesmos.
4. De acordo com o Art. 14 Portaria SAS/MS nº 741/05: “As unidades e centros credenciados para prestar serviços assistenciais de alta complexidade em oncologia deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.
5. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de quimioterapia para tumores malignos está incluído no valor dos procedimentos contidos na Tabela.
6. A **Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de março de 2009** estabelece que a Tabela de Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.
7. **A Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde nº705 de 12 de agosto de 2014,**



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

aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto.

DA PATOLOGIA

1. As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células transformadas.
2. A **Leucemia Mieloide Aguda (LMA)** sofre, caracteristicamente, uma parada maturativa celular na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução dos elementos normais no sangue periférico. As células apresentam marcadores mieloides específicos, incluindo bastões de Auer (grânulos aberrantes), alteração citoquímica (negro de Sudan, mieloperoxidase ou esterase não específica) e antígenos de superfície específicos. O evento inicial que determina a proliferação neoplásica é desconhecido, mas é resultante de mutação somática e ocorre na célula-tronco (stem cell) comprometendo a maturação mieloide. A incidência da LMA ajustada por idade é de 3,6 casos novos por 100.000 habitantes por ano, com uma idade mediana ao diagnóstico de 66 anos.
3. As deficiências da hematopoese na medula óssea, com a substituição das células normais por células imaturas que nela se acumulam, resultam numa insuficiência funcional da medula óssea que, em consequência, se expressa clinicamente por anemia, sangramento, infecções e síndrome de hiperviscosidade. A medula óssea e o sangue periférico são principalmente caracterizados por leucocitose com predomínio de células imaturas, mormente os blastos.
4. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.
5. **A LMA-M2 é um subtipo FAB definido pela presença de pelo menos 30% de blastos na medula óssea, associados a mais de 10% de maturação da série**



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

granulocítica. A LMA-M2v apresenta achado morfológico, imunológico, citogenético e clínico característicos. A LMA-M2 tem maior taxa de remissão completa e possui melhor prognóstico em pacientes adultos; em crianças os estudos ainda são inconclusivos.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento da LMA exige uma quimioterapia inicial de indução de remissão, com o objetivo de atingir remissão completa (RC) da doença e consequente restauração das células sanguíneas normais. Esta fase é seguida por uma terapia de pós-remissão para erradicar a doença residual mínima (DRM). Depois, dois a quatro cursos de "consolidação" com ou sem tratamento prolongado de "manutenção".
2. A cura da LMA ocorre ainda numa minoria de pacientes adultos que se submetem aos diversos protocolos de quimioterapia e, nos casos de prognóstico intermediário ou desfavorável, apesar do elevado potencial de morbidade, **os resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH) ou autólogo (auto- TCTH) são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão**, sendo que o auto-TCTH é reservado para o paciente que atingiu resposta molecular após recaída da leucemia do subtipo promielocítica aguda (LPMA).
3. Modalidades Terapêuticas:
 - Terapia de Indução – Três dias de antraciclina (ou daunorrubicina ou idarrubina ou mitoxantrona) e 7 dias de citosina arabinosídeo (protocolo "7 + 3") continua sendo o tratamento padrão para a indução de remissão da LMA do adulto. A maioria dos protocolos de tratamento preconiza o exame de medula óssea uma semana após o término do esquema quimioterápico e, se houver células leucêmicas residuais, administra-se um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas. O índice de remissão completa é de 60% a 80% no grupo de pacientes jovens.



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

- Terapia de Consolidação – Cerca de 30% dos pacientes de LMA recidivam nos primeiros 6 meses e mais de 50% no primeiro ano. Com o objetivo de retardar ou prevenir a recidiva do paciente jovem, tem-se preconizado a terapia pós-remissão, que consiste em ciclos repetitivos (pelo menos 3 ciclos) de citosina arabinosídeo em altas doses (HiDAC, sigla em Inglês). O uso de consolidação intensiva prolongada ou de poliquimioterapia não parece ser superior a HiDAC isolada.
- Terapia de Manutenção – Exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda (LPMA), o tratamento de manutenção não deve ser administrado rotineiramente no adulto com LMA.
- Transplante de células-tronco hematopoéticas – Apesar do elevado potencial de morbidade, talvez seja a terapia anti-LMA mais efetiva para os casos de prognóstico intermediário ou desfavorável. Essa morbidade, entretanto, assim como a mortalidade vêm declinando com a melhora da terapia antimicrobiana e com o controle da doença do enxerto contra o hospedeiro. Além disso, o número de doadores não aparentados e a doação de sangue de cordão umbilical vêm se expandindo, aumentando progressivamente a chance de identificação de doadores compatíveis.

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.



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

- 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. Primeiramente, cabe esclarecer que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, denominados de UNACON's e CACON's, conforme Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005, é que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, **padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.**
2. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS, estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos.
3. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo reforçar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do paciente, conforme conduta adotada naquela instituição, cabendo ao CACON/UNACON a gestão dos seus recursos no sentido de disponibilizar o tratamento



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

necessário ao paciente.

4. Portanto, os CACON'S, são unidades hospitalares públicas ou filantrópicas que dispõem de todos os recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral do paciente de câncer, sendo responsáveis pela confirmação diagnóstica dos pacientes, estadiamento, assistência ambulatorial e hospitalar, atendimento das emergências oncológicas e cuidados paliativos, e inclusive, pelo fornecimento de todos os medicamentos necessários aos pacientes portadores de câncer. Para tanto, há a necessidade de inserção do paciente em unidade de atendimento do SUS, pertencente à Rede de Atenção Oncológica, para haver acesso ao tratamento oncológico.
5. No presente caso, de acordo com os documentos anexados aos autos, **o paciente está em tratamento em um hospital conveniado com o SUS (CACON/UNACON), que é o Hospital Evangélico de Cachoeiro do Itapemirim, unidade cadastrada credenciada como CACON/UNACON, unidades estas a quem cabe fornecimento de todo o tratamento necessário de forma INTEGRAL e INTEGRADA (que vai além do fornecimento de antineoplásicos)** a paciente/impetrante, de acordo com a Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 a qual engloba os aspectos de “Promoção, Prevenção, Diagnóstico, TRATAMENTO, Reabilitação e Cuidados Paliativos”.
6. Quanto ao medicamento **Azacitidina**, pontuamos que 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 (AREB), 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).
7. Embora a quimioterapia de indução promova remissão completa da leucemia mieloide aguda (LMA) na maioria dos pacientes, muitos podem apresentar recidiva da doença. A cura da LMA ocorre ainda numa minoria de pacientes adultos que se submetem aos diversos protocolos de quimioterapia e, nos casos de prognóstico intermediário ou



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

desfavorável, apesar do elevado potencial de morbidade, **os resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH) ou autólogo (auto- TCTH) são melhores do que os obtidos com a quimioterapia padrão.**

8. A **LMA-M2** é um subtipo FAB definido pela presença de pelo menos 30% de blastos na medula óssea, associados a mais de 10% de maturação da série granulocítica. A LMA-M2v apresenta achado morfológico, imunológico, citogenético e clínico característicos. A LMA-M2 tem maior taxa de remissão completa e possui melhor prognóstico em pacientes adultos; em crianças os estudos ainda são inconclusivos.
9. De acordo com documentos remetidos a este Núcleo, paciente “recebeu quimioterapia de primeira linha com protocolo aceito nacionalmente, apresentando progressão da doença antes do final do tratamento. Foi realizada internação do paciente há aproximadamente dois meses para quimioterapia de segunda linha com protocolo agressivo MEC, sem sucesso. Foi alterado o protocolo para FLAG-IDA e também não obteve sucesso.” Diante disso, foi optou-se então pelo medicamento Azacitidina, o qual é registrado na ANVISA, porém não sendo contemplado pela APAC/SUS.
10. **Ocorre que não foi encontrada nenhuma recomendação específica quanto ao uso da azacitidina para o tratamento da leucemia mieloide aguda nos protocolos do SUS.**
11. Com base na literatura entende-se que as evidências científicas suportam o uso da azacitidina para pacientes com um perfil específico: pacientes portadores de mielodisplasia de escore IPSS de risco intermediário 2 ou alto risco e **pacientes com leucemia mieloide aguda segundo a OMS (20 a 30% de blastos na medula óssea)**. Fora desse perfil não existem estudos que suportem a indicação do medicamento.

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto, considerando paciente com 39 anos, portador de LMA M2, já



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

submetido a tratamento de primeira e segunda linha disponibilizado pelo SUS, sem sucesso e com progressão da doença, entende-se que o medicamento pleiteado pode ser considerado uma alternativa terapêutica, **com o objetivo de indução da remissão da LMA, porém não a cura da doença, sendo a indicação de inteira responsabilidade do médico prescritor.**

2. Assim, entende-se que **é de responsabilidade do CACON/UNACON, neste caso, Hospital Evangélico de Cachoeiro do Itapemirim, o fornecimento de todo o tratamento necessário de forma INTEGRAL e INTEGRADA ao paciente/impetrante (independente do valor da APAC), de acordo com a Portaria GM/MS no 2439 de 08/12/2005 a qual engloba os aspectos de “Promoção, Prevenção, Diagnostico, TRATAMENTO, Reabilitação e Cuidados Paliativos”.**
3. Pontuamos ainda que, acerca da viabilidade financeira que, ao se cadastrar como CACON as instituições de saúde, neste caso, **têm ciência de que pode haver a necessidade de disponibilizar medicamentos não contemplados em Protocolos do Ministério da Saúde (sem APAC específica)**, desta feita informa-se que qualquer discussão neste âmbito deva se dar entre o CACON/UNACON e o Ministério da Saúde intermediado pela Secretaria de Estado da Saúde, sem prejuízo para os pacientes.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. A Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde nº705 de 12 de agosto de 2014. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto**. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em: 08 março 2019.

UFMFG/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: 08 março 2019.

MARTINS, S.L.R.; FALCAO, R.P.. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 57-62, Mar. 2000. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000100009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 08 março 2019.

Transplante alogênico de medula óssea x terapia de consolidação com quimioterapia em pacientes portadores de leucemia mielóide aguda de risco intermediário em 1ª remissão completa. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/139791>. Acesso em: 08 março 2019.

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.
