



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 809/2020

Vitória, 09 de junho de 2020

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara da Fazenda Pública Estadual da Serra – MM Juiz de Direito Dr. Rodrigo Ferreira Miranda - sobre o medicamento: **Azacitidina 100 mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial trata-se de paciente com 84 anos de idade foi atualmente diagnosticada com Leucemia Mielóide Aguda após Síndrome Mielodisplásica “5q” na data de 31/07/2019. Na época passou por um tratamento com transfusão de sangue. Inicialmente foi submetida à quimioterapia para pessoas idosas, porém devido a efeitos colaterais a medicação foi suspensa. Conforme Laudos médicos anexos, apesar da interrupção precoce, a paciente obteve boa resposta ao tratamento, durante os 8 dias. Em maio/2020 após muita palidez, foi encaminhada novamente ao hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, onde recebeu nova transfusão de sangue e foi submetida a outra avaliação medular, cujo resultado foi de LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA – CID C 92.0. Dessa forma, considerando a idade da paciente (fator que impede tratamento por quimioterapia intensiva) e, tendo em vista o diagnóstico de Leucemia aguda pós SMD (deleção do 5q) recidivada após uso de outro medicamento, é necessário (segundo o laudo médico anexo) o uso do medicamento AZACITIDINA 100 mg/dia. Consta ainda informação de que o hospital chegou a fazer aplicação de duas doses dos medicamentos, nas datas de 01/06/2020 e 02/06/2020, conforme cartão de



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

acompanhamento anexo (Doc-05). Entretanto, já foi avisado que não poderá mais fornecer a medicação.

2. De acordo com laudo médico proveniente do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, emitido em 03/06/20 pela Dra. Prisces Bitencourt Amorim, a paciente encontra-se em tratamento neste hospital diagnosticada com Leucemia Mielóide Aguda após Síndrome Mielodisplásica “5q” na data de 31/07/2019. Na época passou por um tratamento com transfusão de sangue. Inicialmente foi submetida à quimioterapia para pessoas idosas, com citarabina, porém devido a efeitos colaterais a medicação foi suspensa. Em maio de 2020, evoluiu com palidez, pancitopenia, recebeu transfusão, reiniciado eritropoietina e submetida a nova avaliação medular que com resultado de leucemia mielóide aguda. Considerando que a mesma não é candidata ao tratamento quimioterápico por causa do fator idade e por se tratar de diagnóstico de Leucemia aguda pós SMD (deleção do 5q) recidivada após uso de citarabina em dose baixa, indica o tratamento com azacitidina 100mg/dia, 7 frascos por mês.
3. Consta prescrição do medicamento Azacitidina 100 mg emitida pela médica supracitada.
4. Consta doc. 09, laudo de imunofenotipagem para leucemia aguda com a conclusão: **leucemia mieloide aguda, 43,5% de blastos de linhagem mielóide.**
5. Consta documento da SESA novembro/2019 processo administrativo para obtenção do medicamento azacitidina indeferido administrativamente.

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.**



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

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 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



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 nº 705 de 12 de agosto de 2014, 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



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

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.

DO TRATAMENTO

1. **Os pacientes são tratados de acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da Leucemia Mielóide Aguda, publicada em setembro de 2014. O tratamento começa com quimioterapia inicial e quimioterapia de consolidação, com o objetivo de restauração das células sanguíneas normais. Também pode ser feito o transplante de células-tronco (alo-TCTH), com base na observação dos critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Pacientes com 19 ou mais anos devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.**
2. 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



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

erradicar a doença residual mínima (DRM). Depois, dois a quatro cursos de "consolidação" com ou sem tratamento prolongado de "manutenção".

3. 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.
- 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.



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

- 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.
 - 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.



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

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 necessário ao paciente.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), 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).



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

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 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. De acordo com documentos remetidos a este Núcleo, paciente com 83 anos, diagnosticada em 31/07/2019. Na época passou por um tratamento com transfusão de sangue. Inicialmente foi submetida à quimioterapia para pessoas idosas, com citarabina porém devido a efeitos colaterais a medicação foi suspensa. Em maio de 2020, evoluiu com palidez, pancitopenia, recebeu transfusão, reiniciado eritropoietina e submetida a nova avaliação medular com resultado de leucemia mielóide aguda com 43,5% de blastos de linhagem mielóide. Assim, considerando que a mesma não é candidata ao tratamento quimioterápico por causa do fator idade e por se tratar de diagnóstico de Leucemia aguda pós SMD (deleção do 5q) recidivada após uso de citarabina em dose baixa, indica o tratamento com azacitidina 100mg/dia, 7 frascos por mês.
9. 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 mielóide aguda segundo a OMS (20 a 30% de blastos na medula óssea). Fora desse perfil não existem estudos que suportem a indicação do medicamento.
10. A Conitec recentemente publicou relatório em 04 de março de 2020 sobre o uso de venetoclax em combinação com azacitidina, no tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticados e que são inelegíveis à quimioterapia



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

intensiva, quando comparado ao tratamento padrão. Este relatório considerou que as evidências clínicas são incipientes e que existem ECR em andamento que poderão fornecer resultados mais robustos para, futuramente, orientar a tomada de decisão no SUS. Além disso, a avaliação econômica apresentou limitações importantes e demonstrou o alto custo relacionado ao tratamento proposto. Portanto, emitiu-se recomendação preliminar pela não incorporação no SUS de venetoclax em combinação com azacitidina para tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) recém diagnosticados e que são inelegíveis à quimioterapia intensiva.

11. Frente ao exposto, considerando paciente idosa, 83 anos, portadora de LMA, submetida a tratamento de primeira linha disponibilizado pelo SUS, inelegível à quimioterapia intensiva 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.**
12. **Ressaltamos que consta nos autos encaminhados a este Núcleo (doc. 05) informação de fornecimento do medicamento Azacitidina pelo referido hospital nos dias 01/06/20 e 02/06/20 para atendimento a paciente.**
13. **Assim, entende-se que é de responsabilidade do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), a manutenção do fornecimento de todo o tratamento necessário de forma INTEGRAL e INTEGRADA a paciente (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”.**
14. Pontuamos ainda, 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**



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

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.

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_therapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em: 09 de junho de 2020.

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: : 09 de junho de 2020.

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 : 09 de junho de 2020.



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

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: : 09 de junho de 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.
